August 1996
(edited February 1997)

Fluoride

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for fluoride in drinking water is 1.5 mg/L.

Identity, Use and Sources in the Environment

In the free state, fluorine is a pale yellow diatomic gas. Fluorine is never found in this form in nature, because it is very chemically reactive and combines with every other element except the inert gases. It is the 13th most abundant element, commonly occurring in the minerals fluorspar (CaF_2), cryolite (Na_3AlF_6) and fluorapatite ($3Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(F,Cl)_2$).[1,2]

Fluorine is used in aluminum, steel, glass, enamel, brick, tile, pottery and cement manufacturing; fluorinated chemical and phosphate fertilizer production; and metal casting, welding and brazing.[3,4] Sodium fluoride (NaF) is used in various pesticide formulations, including insecticides and wood preservatives.[5] Fluoride-containing compounds are employed in the artificial fluoridation of drinking water for the prevention of dental caries.[6] Fluoride-containing dental products are now widely available, including toothpaste, supplements, mouth rinses and professionally applied gels and varnishes.[7] Fluoride (primarily as NaF) has also been used in the treatment of osteoporosis.[8]

Both natural and anthropogenic sources can contribute fluoride to soil, air, water and food. About 23 500 t of inorganic fluorides are released from anthropogenic sources in Canada each year,[4] whereas global volcanic sources are estimated to release 60–6000 kt annually.[9] Fluoride can occur naturally in surface waters as a result of the deposition of particulates from the atmosphere and the weathering of fluoride-containing rocks and soils. Groundwater can also contain high concentrations of fluoride owing to leaching from rocks. Chemical manufacturing plants and waste ponds can contribute fluoride to raw water sources directly through effluents or indirectly through volatilization.[3,10] Free fluoride ions predominate in aqueous solutions, but both ionic (i.e., inorganic) and nonionic forms of fluoride can be present in plant and animal tissues.[8,11]

Exposure*

Surveys conducted in 1984–1989 in several provinces found mean concentrations of fluoride** in non-fluoridated drinking water ranging from <50 µg/L (detection limit) in British Columbia (not detected in three locations) and Prince Edward Island (detected in four of 13 locations; <50–70 µg/L) to 210 g/L in the Yukon (<30–650 µg/L; detection limit <30 µg/L).[12-14] Elevated levels of naturally occurring fluoride in drinking water are relatively infrequent in Canada, although communities in Quebec, Saskatchewan and Alberta have recorded concentrations as high as 2520–4350 µg/L.[15] In 1986, artificially fluoridated drinking water was supplied to approximately 38% of the Canadian population.[15] Between 1986 and 1989, average fluoride concentrations in fluoridated drinking water across Canada ranged from 730 µg/L (600–800 µg/L) in Newfoundland and Labrador (three locations) to 1250 µg/L (1200–1300 µg/L) in the Yukon (two locations).[15-18]

Typical fluoride concentrations in fresh and cooked foods from Canada and the United States include 0.01–0.80 µg/g for dairy products; 0.01–0.58 µg/g for fruit; 0.04–4.57 µg/g for meats, fish and eggs; 0.05–0.13 µg/g for fats; and 0.02–0.86 µg/g for sugar-based foods.[19,20] A mean fluoride concentration of 0.54 µg/g (543 µg/L; range <0.05–5.85 µg/g) was recorded in a 1990 survey of 172 bottled waters obtained across Canada.[21]

The fluoride concentration of water used to reconstitute or prepare beverages and dry concentrates can greatly influence their fluoride content.[22-24] In the United States, fluoride concentrations in infant formulas were found to range from 0.127 mg/L for ready-to-use milk-based formulas to 0.854 mg/L for soy-based powdered formula prepared using water containing fluoride at a concentration of 1.0 mg/L.[25] A Canadian survey found that women consuming non-fluoridated drinking water (<0.16 ppm [mg/L] fluoride) produced milk with a

* Most of the exposure information presented in this section has been derived from studies previously reviewed and critiqued in reference 39.

** Unless otherwise specified, concentrations of fluoride refer to inorganic fluoride.

mean fluoride concentration of 4.4 ng/g (µg/L), whereas breast milk from women consuming fluoridated drinking water (1 mg/L fluoride) contained fluoride at a concentration of 9.8 ng/g.[26]

No Canadian data are available on fluoride concentrations in indoor air. Average monthly concentrations of fluoride (gaseous and particulate) in ambient air reported for a residential area of Toronto (Ontario) in 1981 ranged from 0.01 to 0.05 µg/m^3, with a mean of 0.03 µg/m^3.[27]

Canadian estimates of mean fluoride concentrations in soil range from 6 ppm (µg/g) for a forest in Newfoundland (depth and range not specified) to 309 ppm (63–1000 ppm at depths of 0–130 cm) for 23 Canadian Soil Survey Committee (CSSC) reference samples.[28,29]

The most commonly used fluoride-containing dental product is toothpaste. At least 95% of the toothpastes sold in North America contain fluoride as NaF and/or disodium monofluorophosphate (MFP, or Na_2PO_4F), with an effective fluoride concentration of approximately 1000 ppm (µg/g).[30–34] The mean amount of toothpaste ingested per brushing by children 1–4 years of age ranges from 0.13 to 0.39 g. In contrast, adults 20–35 years of age ingest an average of 0.04 g toothpaste per brushing.[35]

Other fluoride-containing dental products include fluoride supplements (NaF tablets or drops) for children residing in non-fluoridated communities,[36,37] fluoride mouth rinses, which are generally used in school-based programs in areas with high caries rates,[38] and topical fluoride gels, which are usually applied once or twice a year by dentists.[33]

Table 1.
Estimated daily intake of fluoride for the 7 month to 4 year and 20+ year age groups in the general population of Canada[a]

Age group	Type of community	Daily intake of fluoride from various sources (µg/kg bw per day)						Proportion of total daily intake allocated to drinking water[g]
		Drinking water[b]	Air[c]	Soil[d]	Food[e]	Toothpaste[f]	Total	
7 months – 4 years[h]	Non-fluoridated	3.08–12.92	0.01	0.02–1.19	22.30	20.00–60.00	45.41–96.42	0.04–0.23 (0.15)[i]
	Fluoridated	44.92–76.92	0.01	0.02–1.19	22.30	20.00–60.00	87.25–160.42	0.35–0.65 (0.50)[i]
20+ years[h]	Non-fluoridated	1.07–4.50	0.01	0.002–0.09	30.08	1.14	32.30–35.82	0.03–0.13 (0.08)[i]
	Fluoridated	15.64–26.79	0.01	0.002–0.09	30.08	1.14	46.87–58.11	0.33–0.46 (0.40)[i]

[a] Daily intakes derived from data presented in Table 11 of reference 39.

[b] Estimated using mean fluoride concentration ranges for non-fluoridated (i.e., <50 µg/L for British Columbia and Prince Edward Island to 210 µg/L in the Yukon)[12–14] and fluoridated (i.e., 730 µg/L in Newfoundland and Labrador to 1250 µg/L in the Yukon)[15–18] communities in Canada, assuming that individuals from the 7 month to 4 year and 20+ year age groups consume 0.8 and 1.5 L of drinking water per day, respectively.[40]

[c] Combined intake from both indoor and ambient air. Indoor air concentrations assumed to be equivalent to ambient air concentrations.[39] Estimated intakes calculated from the mean ambient air concentration in Toronto (0.03 µg/m^3),[27] assuming that individuals from the 7 month to 4 year and 20+ year age groups breathe 5 and 20 m^3 of air per day, respectively.[40]

[d] Estimated from the range of mean fluoride concentrations in soil recorded for a forest soil in Newfoundland and 23 Canadian Soil Survey Committee (CSSC) reference soil samples (6–309 µg/g),[28,29] assuming that individuals from the 7 month to 4 year and 20+ year age groups consume 50 and 20 mg of soil per day, respectively.[40]

[e] Estimated using survey data on the concentrations of fluoride in various food groups in Canada and the United States[19,20] and estimates of the daily consumption of those food groups by the 7 month to 4 year and 20+ year age groups.[40]

[f] Calculated from the estimates of mean amounts of toothpaste ingested per brushing (i.e., 0.13–0.39 g and 0.04 g for the 7 month to 4 year and 20+ year age groups, respectively),[35] an effective fluoride concentration of 1000 µg/g for fluoridated toothpastes sold in Canada[34,41] and the assumption that both age groups brush their teeth an average of twice a day.[39]

[g] Calculated as follows:

Minimum allocation to drinking water = lowest daily intake from drinking water ÷ (lowest daily intake from drinking water + daily intake from air + highest daily intake from soil + daily intake from food + highest daily intake from toothpaste)

Maximum allocation to drinking water = highest daily intake from drinking water ÷ (highest daily intake from drinking water + daily intake from air + lowest daily intake from soil + daily intake from food + lowest daily intake from toothpaste)

[h] Assumed body weights: 7 month to 4 year age group, 13 kg bw; 20+ year age group, 70 kg bw.[40]

[i] Average.

The estimated daily intake of fluoride from drinking water, air, soil, food and toothpaste for two age groups — 7 months to 4 years and 20+ years — in the general Canadian population is shown in Table 1. Daily fluoride intakes from supplements, mouth rinses and gels were not estimated, as the available data on the proportion of the general population using these products or the amount of fluoride ingested from them were considered inadequate. However, regular supplement use in accordance with either Canadian Paediatric Society or Canadian Dental Association recommendations could add as much as 19–76 µg/kg bw per day to the daily fluoride intakes of preschool children in non-fluoridated communities.[36,37] For children less than 6 months of age with a body weight of 7 kg and a daily consumption of 0.75 L of formula or breast milk, daily fluoride intake can be estimated to range from 13.6 to 91.5 µg/kg bw for formula and from 0.47 to 1.05 µg/kg bw per day for breast milk.[39]

Analytical Methods and Treatment Technology

Several methods are available for measuring fluoride in drinking water, including ion-selective electrode, SPADNS colorimetric, complexone and ion chromatographic methods. The ion-selective electrode (suitable for 0.1–>10 mg/L)[42] and SPADNS colorimetric (suitable for 0.05–1.4 mg/L)[42] methods are most often employed for routine monitoring. The analytical range of the complexone method is 0.1–2.0 mg/L. Ion chromatography is not usually recommended for routine fluoride measurements because of difficulties with quantitation at low concentrations and interferences from simple organic acids, but it may be satisfactory if special techniques are employed, such as dilute eluent or gradient elution.[42]

Methods to remove fluoride from drinking water include adding chemicals during coagulation or softening to remove fluoride in the flocs, ion exchange or adsorption processes and demineralization techniques, such as reverse osmosis and electrodialysis.[43] Adsorption with activated alumina is probably the most effective and frequently used technique in municipal treatment systems.[43,45] Effluents of <1 mg/L have been obtained from raw water containing 5–8 mg/L at full-scale facilities using this technique; in practice, the upper limit for influent fluoride concentration is 10 mg/L.[43] Bone char is also used for adsorption, but the medium is more expensive, has a lower adsorption capacity and is less stable in continuous use than activated alumina.[43,45]

In Canada, artificial fluoridation is generally carried out by supplementing raw water with NaF, hydrofluosilicic acid (H_2SiF_6) or sodium silicofluoride (Na_2SiF_6).[46,66]

Health Effects*

Essentiality

Although Health Canada has classified fluoride as an essential element in the past,[47] it now recommends that fluoride requirements should "only be based on the beneficial effect on dental caries" and notes that "attempts to demonstrate its essentiality for growth and reproduction in experimental animals have not been successful."[48] Similarly, the U.S. National Research Council considers fluoride to be a "beneficial element for humans."[49]

Absorption, Distribution and Excretion

Ingested NaF is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract.[50,53] The extent of dietary fluoride absorption was greater than 90% in balance studies with human volunteers.[54,55] In both adults and children, peak plasma levels were reached 30–60 minutes after the ingestion of doses ranging from 0.5 to 10 mg fluoride (as NaF).[56,58] The water solubility of fluoride compounds can influence their absorption; NaF is more readily absorbed than the less soluble CaF_2 and MFP.[11,59]

The plasma half-life of fluoride in humans and rabbits ranges from 2 to 11 hours following single or multiple oral doses of NaF (3.0–40 mg fluoride).[57,60] Up to 75% of absorbed fluoride may be deposited in calcified tissues, with the highest deposition found in children with active bone growth or individuals consuming non-fluoridated drinking water.[61] Approximately 99% of total body fluoride is localized in calcified tissues (i.e., bones and teeth), where it is substituted for hydroxyl ions (OH^-) in hydroxyapatite, forming fluorapatite.[62,65] The dose, duration of exposure and turnover rate of skeletal components all affect calcified tissue fluoride concentrations.[54,66] Although bone fluoride concentrations increase with age, the amount retained on a daily basis is inversely related to age; this is due to the greater surface area for fluoride uptake in hydrated young bone and the increased rate of resorption over formation in the elderly.[67] Fluoride can be mobilized from bone through a relatively rapid interstitial ion-exchange mechanism or a much slower bone remodelling process.[68]

Many of the factors affecting the uptake and retention of fluoride in bone also affect fluoride concentrations in teeth, with the exception that tooth enamel and dentin do not undergo continuous remodelling.[11] Enamel fluoride concentrations decrease with distance from the tooth surface and also vary with location, surface wear, age and degree of exposure to systemic and topical fluorides.[69,70]

* Most of the health effects information presented in this section has been derived from studies previously reviewed and critiqued in reference 39. Emphasis has been given to studies (laboratory animal and human) dealing with oral exposures to fluoride.

Mean iliac bone fluoride concentrations recorded for adults (60 years of age) consuming non-fluoridated (<0.1 ppm) and fluoridated (0.97 ppm) drinking water were 351 mg/kg (106–790 mg/kg) and 1090 mg/kg (347–2360 mg/kg), respectively.[71] Surface enamel fluoride concentrations were reported to be 740–1400 mg/kg and 1351–2100 mg/kg for adults 20 years of age or older from communities with drinking water fluoride concentrations of 0.1 and 1 ppm, respectively.[72] The concentration of fluoride in dentin is generally 2–3 times higher than that in enamel.[73]

Fluoride is excreted primarily via the urine, with perspiration, saliva, breast milk and faeces making smaller contributions to daily body clearance.[67,74-76] In adult humans, approximately 50–75% of an oral dose of fluoride appears in the urine within 24 hours after ingestion.[57,77,78] Under conditions of relatively constant exposure, urinary excretion correlates well with drinking water fluoride levels and is often used as an indicator of exposure.[11]

Fluoride is readily transferred from mother to foetus across the placenta.[11]

Acute and Chronic Toxicity

In humans, acute ingestion of fluoride can result in nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea, fatigue, drowsiness, coma, convulsions, cardiac arrest and death.[10,11,63,67,79] Effects are most severe following ingestion of the more soluble fluoride salts.[11] The LD_{100} for fluoride in the average adult has been estimated to be 32–64 mg/kg bw (as NaF), and deaths in children have been reported after ingestion of as little as <5–30 mg/kg bw.[11,67] Oral fluoride LD_{50}s in rats and mice range from 25.5 to 45.7 mg/kg bw for stannous fluoride (SnF_2),[80-82] from 31 to 101 mg/kg bw for NaF[82-86] and from 54 to 102 mg/kg bw for MFP.[82,84,86,87]

In a comprehensive National Toxicology Program (NTP) chronic toxicity/carcinogenicity bioassay, groups of male and female F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (70–100 per sex per dose) were exposed to drinking water containing 0, 25, 100 or 175 ppm NaF for 2 years (estimated intakes 0.2, 0.8, 2.5 and 4.1 mg/kg bw per day for male rats, 0.2, 0.8, 2.7 and 4.7 mg/kg bw per day for female rats; 0.6, 1.7, 4.9 and 8.1 mg/kg bw per day for male mice, 0.6, 1.9, 5.7 and 9.1 mg/kg bw per day for female mice). Bone ash fluoride content increased in both species during the course of the study, with terminal concentrations ranging from 0.44 (controls) to 5.26 (high-dose group) µg/mg in male rats, from 0.55 to 5.55 µg/mg in female rats, from 0.72 to 5.69 µg/mg in male mice and from 0.92 to 6.24 µg/mg in female mice. The high-dose female rats had a significantly higher incidence of osteosclerosis and a slight but significant increase in brain to body weight ratio compared with controls. Serum alkaline phosphatase activity was increased in high-dose male mice after 66 weeks and in high-dose female mice after 27 and 66 weeks.[88] Estimated no-observed-adverse-effect levels (NOAELs) were 2.7 and 4.1 mg/kg bw per day for the female and male rats, respectively, and 5.7 and 4.9 mg/kg bw per day for the female and male mice, respectively.[10]

In another chronic toxicity/carcinogenicity bioassay, NaF was administered via the diet to groups of male and female Sprague-Dawley albino rats (70 per sex per dose) and CD-1 mice (60 per sex per dose) for 95 weeks (male rats and mice), 99 weeks (female rats) or 97 weeks (female mice). Estimated fluoride intakes for both rats and mice were 0.1 (low-fluoride diet control), 1.8, 4.5 and 11.3 mg/kg bw per day. At the end of the study, bone ash fluoride content ranged from 0.5 (controls) to 16.7 (high-dose group) µg/mg in male rats, from 0.5 to 14.4 µg/mg in female rats, from 1.5 to 13.2 µg/mg in male mice and from 1.0 to 10.6 µg/mg in female mice. Increased subperiosteal hyperostosis in the medium- and high-dose rats was the most notable non-neoplastic skeletal effect observed in the study. Other effects included reduced weight gain in the high-dose rats and hyperkeratosis and acanthosis in the stomachs of medium- and high-dose rats.[89,90] For the rats, a NOAEL was estimated at 1.8 mg/kg bw per day.[89]

Most of the available studies of potential non-neoplastic human health effects from chronic fluoride ingestion have focused on adverse effects on the skeleton, principally skeletal fluorosis and fractures. The data consist primarily of epidemiological studies of populations exposed to various concentrations of fluoride in drinking water, case reports of individuals exposed to drinking water containing elevated concentrations of fluoride and clinical studies of osteoporosis patients treated with NaF.

Skeletal fluorosis is an excessive accumulation of fluoride in bone associated with increased bone density and outgrowths (exostoses).[10] Fluoride incorporated into bone (i.e., as fluorapatite) produces a crystal lattice that undergoes less resorption (i.e., less soluble; more stable) and has an increased compression strength, but is more brittle and has a decreased tensile strength.[8,65] Characteristic signs and symptoms of skeletal fluorosis range from asymptomatic radiographic enlargement of spinal trabeculae in the preclinical form (stage I) to the severe calcification of ligaments, spine and joint deformities, muscle wasting and neurological defects observed in crippling skeletal fluorosis (stage III).[8] The more severe symptoms tend to be associated with the vertebral column in the lower, weight-bearing parts of the body.[91] Ashed bone fluoride concentrations may range from 3500 to 5500 mg/kg in stage I skeletal fluorosis to >8400 mg/kg in stage III.[8] Age, nutritional deficiencies, renal insufficiency, bone remodelling and the dose and duration of fluoride exposure can all influence the occurrence of the disease.[8,10,11,63,64]

Studies from the United States showed no evidence of skeletal fluorosis following the consumption of drinking water containing fluoride concentrations of 1.2 and 3.3–6.2 mg/L for 10 years and a lifetime, respectively.[92,95] In an older study conducted in Texas, radiographic evidence of osteosclerosis but no clinical signs of skeletal fluorosis were reported for 18% (n = 89) of people from a small town (Bartlett) who consumed drinking water containing 8 mg/L fluoride for an average of 37 years, whereas the incidence was only 4% (n = 101) for the population of a control town (Cameron) where the drinking water contained 0.4 mg/L fluoride.[96] X-rays of residents of Texas and Oklahoma who had consumed drinking water containing 4–8 mg/L fluoride indicated 23 cases of osteosclerosis "due to fluoride" but no cases of skeletal fluorosis.[97] In a recent review of available radiographic studies, Kaminsky *et al.*[63] concluded that for individuals in the United States who consumed drinking water containing ≤4.0 mg/L fluoride, there was no evidence of the skeletal changes associated with skeletal fluorosis.

Endemic crippling skeletal fluorosis has been reported in adults and children from areas of India, Africa and China where the fluoride concentrations in drinking water ranged from 3 to >20 mg/L.[8,11,63,98,99] As not all residents of these areas show signs of the disease, other factors, such as dietary deficiencies (e.g., protein, calcium, etc.) and other sources of daily fluoride intake, may be contributing to the development of the disease.[11,99,100]

A recent North American case report of stage I skeletal fluorosis involved a 54-year-old woman from Oklahoma who consumed drinking water containing 7–8 mg/L fluoride for 7 years.[101] Crippling skeletal fluorosis has been described in only five North American case reports over the past 40 years, all from the southwestern United States: three were associated with long-term consumption (40–>60 years) of drinking water containing elevated concentrations of fluoride (2.4–7.8 mg/L),[102-104] one involved a history of geophagia (eating soil)[105] and one gave no details on fluid or food consumption.[106] Although a recent review estimated the total fluoride intake for some of these patients to be 15–20 mg/d for 20 years[8] (estimated fluoride intake: 215–285 µg/kg bw per day[39]), only one case report, that of a 40-year-old woman with a history of geophagia, gave an estimate of daily fluoride intake (1.4 mg/d from drinking water, 4.2 mg/d from tea and 10.0 mg/d from soil consumption).[105] Several of the cases were complicated by pre-existing or associated renal disease, polydipsia and the daily consumption of large quantities of tea.[102,105]

Radiographic signs of stage I skeletal fluorosis were observed for 8/25 post-menopausal women treated for osteoporosis with a combination of 40–60 mg/d NaF (estimated fluoride intake: 260–389 µg/kg bw per day[39]), calcium and vitamin D_2 for a period of 18 months. Patients treated only with calcium and vitamin D_2 showed no evidence of skeletal fluorosis.[107] Kleerekoper and Balena[108] reported that, depending on whether there is concurrent supplementation with calcium and vitamin D_2, mild, asymptomatic osteomalacia may occur in osteoporotic patients administered NaF doses above 40 mg/d (estimated fluoride intake: 260 µg/kg bw per day[39]).

Possible associations between the occurrence of skeletal fractures (predominantly hip fractures in elderly persons) and the exposure of populations to fluoridated drinking water have been examined in a number of epidemiological studies of the ecological or geographical correlation type. Studies of this type can suffer from a number of weaknesses, such as a lack of information on individual fluoride intake (i.e., intake from other sources, such as food, dental products, etc.) within the fluoridated and control communities; geographical differences in various factors (e.g., smoking, lifestyles, environmental and occupational exposures, genetics, etc.) that could affect the occurrence of fractures; uncontrolled migration between fluoridated and control areas; and geographical variations in the quality of disease diagnosis and reporting.[8,39,109]

In a U.S. study, 216 counties with drinking water containing 0.7–1.2, 1.3–2.0, 2.1–3.9 or >4.0 mg/L fluoride (fluoridated) were compared with 95 counties where the drinking water contained <0.4 mg/L fluoride (non-fluoridated) for hip fracture hospitalization rates (1985–1986) in men and women over 65 years of age. The ratios comparing hip fracture rates in the fluoridated versus non-fluoridated counties increased from 1.016 for the 0.7–1.2 mg/L counties to 1.224 for the >4.0 mg/L counties, but they were significant ($p < 0.01$) only for counties with fluoride concentrations at or above 1.3–2.0 mg/L.[110] May and Wilson[111] found that the hip fracture rate in men and women older than 65 years from each of 438 U.S. counties with populations greater than 100 000 was positively correlated with the fraction of the population receiving fluoridated drinking water (up to 1.0 mg/L fluoride). However, a further analysis of 51 counties showed no relationship between hip fracture rate and duration of exposure, as the fracture rate was highest in counties with up to 10 years of exposure to fluoridated water, 20% lower for counties with 11–18 years of exposure and intermediate for counties with more than 18 years of exposure.[111]

Jacobsen *et al.*,[112] employing a time trend analysis approach, reported a slightly but significantly higher relative risk (RR) of hip fracture for white men (RR = 1.08, 95% confidence interval [CI] = 1.06–1.1) and white women (RR = 1.17, 95% CI = 1.13–1.22) older than 65 who resided in fluoridated counties (n = 129) in which the percentage of the population receiving fluoridated (1.0 mg/L) drinking water increased from <10% to >66% over 3 years compared with counties (n = 194) where >90% of the population was served with non-fluoridated (<0.3 mg/L) drinking water. Counties

starting fluoridation less than 5 years before the study had the highest fracture rates, whereas the rates declined for communities with progressively longer exposure periods.[112] A second study compared hip fracture rates in Rochester, Minnesota, 10 years prior to the initiation of drinking water fluoridation in 1960 and 10 years after. A total of 651 incident hip fractures were recorded in the 20-year period, 268 in men and 383 in women. Fluoridation was not associated with a risk of hip fracture in men and women 50 years of age or older (RR = 0.6, 95% CI = 0.42–0.85 in women; RR = 0.78, 95% CI = 0.73–1.66 in men).[113]

A comparison of hospital discharge rates between 1984 and 1990 for hip fracture in 65-year-olds between a fluoridated (1.0 mg/L) community and two non-fluoridated (<0.3 mg/L) communities in Utah gave age-adjusted risk ratios of 1.41 (95% CI = 1.00–1.81) for men (fluoridated: n = 19; non-fluoridated: n = 32) and 1.27 (95% CI = 1.08–1.46) for women (fluoridated: n = 65; non-fluoridated: n = 130) in the fluoridated versus non-fluoridated communities.[114] Suarez-Almazor *et al.*[115] conducted a study of hip fracture hospitalization rates in Alberta between 1981 and 1987 in men and women (≥45 years of age) from Edmonton, where fluoridation (to 1 mg/L) was initiated in 1967, and Calgary, where the drinking water contained 0.3 mg/L fluoride. Men from Edmonton in the age groups ≥45 or ≥65 years of age had significantly higher hip fracture rates (i.e., 12 and 13%, respectively; n = 827) than the corresponding age groups from Calgary (n = 700). However, there were no significant differences between the two cities when all age groups of women were considered or when both sexes were combined.[115]

A more powerful analytical approach was used to study the incidence of skeletal fractures in women from Iowa who lived for at least 5 years in either a fluoridated (i.e., 1 mg/L fluoride) or a naturally elevated fluoride (i.e., 4 mg/L fluoride) community.[93,116] Individual interviews and examinations were conducted in 1983–1984 to obtain detailed information on such factors as fracture history, water consumption, oestrogen use and bone mass and density. The estimated mean intake of fluoride from water-based beverages in the elevated-fluoride community was 72 µg/kg bw per day. For post-menopausal women (age 55–80 years), the incidence of skeletal fractures over the previous 10 years was significantly greater (p = 0.0001) in the elevated-fluoride (57/200) versus the fluoridated community (20/151). However, there was no significant difference between the two communities for fracture incidence in the 20–35 year age group (pre-menopausal).[93] Based on follow-up interviews and examinations 5 years later (1988–1989), the relative risk (age and body size adjusted) for any fracture in the post-menopausal group from the elevated-fluoride community (31/163) compared with the fluoridated community (11/121) was 2.11 (95% CI = 1.0–4.4). Hip fracture incidence for the post-menopausal group in the elevated-fluoride community was 5/163 compared with 0/121 for the fluoridated community. The 5-year (1983–1984 to 1988–1989) relative risk of fractures specifically in the hip, wrist or spine in the elevated-fluoride versus the fluoridated community was 2.7 (95% CI = 0.16–8.28) for the pre-menopausal and 2.2 (95% CI = 1.07–4.69) for the post-menopausal groups. The pre-menopausal women from the elevated-fluoride community experienced a greater loss of radial bone mass during the 5-year period than women in the same age group from the fluoridated community (i.e., 3.6% vs. 2.1%; p = 0.08).[116] Cauley *et al.*[117] reported no association between exposure duration and bone mineral density (with or without adjustment for age and body mass) or fracture history in a study in which they obtained details on the source of drinking water, bone mineral density and hip and wrist fracture histories for 1878 white women, ages 65–93, from the Pittsburgh, Pennsylvania, area. Less than half the women were exposed to fluoridated water (1.0 mg/L); for those exposed, the mean duration was 6 years (range 0–38 years).[117]

The incidence of skeletal fractures has been examined in several clinical case studies of osteoporosis patients undergoing treatment with NaF for extended periods of time. Inkovaara[118] found a 7.5% incidence of hip fracture in male and female geriatric patients (n = 146) administered NaF at 25 mg/d (estimated fluoride intake: 162 µg/kg bw per day[79]) for 5 months or 25 mg NaF twice weekly for 3 months, compared with a 3.0% incidence in controls (n = 169; p < 0.1). Inkovaara[118] also commented on an additional study that reported an incidence of hip fracture of 5/16 in osteoporosis patients (mean age 70) receiving 40–80 mg/d NaF (estimated fluoride intake: 260–520 µg/kg bw per day[79]) supplemented with calcium and vitamin D for 4 years compared with an incidence of 0/8 for controls. Post-menopausal women (mean age 67 years) treated with 40–60 mg/d NaF (estimated fluoride intake: 260–389 µg/kg bw per day[79]) supplemented with calcium and vitamin D for 18 months were observed to have an increased incidence of hip fracture compared with patients receiving only calcium and vitamin D (6/25 vs. 1/24; p > 0.05).[107] Mamelle *et al.*[119] found no significant difference in the occurrence of hip fractures between a group of 257 osteoporosis patients of both sexes (mean age 70.1 years) treated with 50 mg/d NaF (estimated fluoride intake: 324 µg/kg bw per day[79]), calcium and vitamin D for 2 years and a group of 209 control patients treated with a variety of non-fluoride regimes during the same period. The administration of 50 mg/d NaF combined with calcium or calcitriol to 35 women (68 years of age) for 12 or 13 months resulted in a hip fracture incidence of 5/35 compared with an incidence of 0/43 in patients administered only calcitriol or a

placebo ($p = 0.015$).[120] In a more recent study, women of median age 68 years who were administered 75 mg/d NaF (estimated fluoride intake: 486 µg/kg bw per day[39]) supplemented with calcium for 4 years experienced significantly ($p < 0.01$) more non-vertebral fractures than controls treated with calcium alone. However, the difference in hip fracture incidence between the two groups was not significant.[121]

Reproductive Toxicity and Teratogenicity

Several researchers have examined the effects of relatively high doses of NaF administered in drinking water or in the diet on reproductive function in experimental animals. In a study in which weanling Swiss-Webster female mice were fed a low-fluoride diet (0.1–0.3 ppm) and administered drinking water containing up to 200 ppm fluoride (approximately 40 mg/kg bw per day from drinking water) for 5 weeks prior to and during breeding, maternal growth, survival and litter production were reduced or inhibited.[122] A multigeneration mouse study showed no significant difference in reproductive function for females fed a diet containing <0.5, 2 or 100 ppm fluoride.[123] No pregnancies or embryo implantations were reported in groups of Swiss albino mice orally dosed with fluoride at either 5.2 or 17.3 mg/kg bw per day on days 6–15 after mating.[124] Male rabbits fed NaF at doses of 20 or 40 mg/kg bw per day for 30 days had decreased body weights and significantly lowered sperm motility, sperm counts and fertility rates.[125] Similarly, male Swiss mice fed NaF at doses of 10 or 20 mg/kg bw per day for 30 days exhibited sperm abnormalities, significantly decreased sperm motility and counts and a loss of fertility.[126] In a study in which male and female pastel mink were exposed for 7 months to a diet containing 35 ppm fluoride supplemented with additional fluoride in doses ranging from 33 to 350 ppm, survival was reduced in offspring from dams fed the highest dose of supplemental fluoride, and body weights were increased in offspring of dams receiving 60 and 108 ppm fluoride; litter sizes and gestation periods were not altered by supplemental fluoride.[127]

The oral administration (oral dosing or administration in drinking water) of fluoride at approximately 4.5–200 mg/kg bw per day has also been reported to produce a number of adverse effects on reproductive organs, including a cessation of spermatogenesis and decreases in sperm in the vas deferens and the density of epididymal epithelial cilia in rabbits,[128] increases in seminal vesicle and prostate weights and decreases in the height of the testicular germinal epithelial cells and the cauda and caput epididymis epithelial cells in mice[129,130] and an absence of spermatocyte maturation and degeneration and necrosis of the testicular tubules in mice.[131]

Human studies of the reproductive and developmental effects of ingested fluoride have included a number of case–control and ecological studies examining possible associations between exposure to fluoridated drinking water or fluoride supplements during pregnancy and adverse effects on reproductive function or foetal development. In three case–control studies, no associations were found between fluoride intake and increases in spontaneous abortions,[132] congenital cardiac disease[133] or late adverse pregnancy outcomes, including congenital anomalies, stillbirths and deaths.[134] A recent ecological study that examined total annual fertility rate (TFR) in women aged 10–49 years from 30 regions of the United States reported that twice as many regions containing counties with at least 3 ppm fluoride in their drinking water showed significant negative associations between TFR and fluoride exposure as positive associations. Although meta-analysis of the region-specific results gave a combined negative TFR/exposure association, the authors cautioned that the measures of exposure and outcome may differ between individual women and that the occurrence of significant positive TFR/exposure associations in some regions indicates the possibility of confounding by unknown factors.[135] In a clinical study, children from mothers who had been exposed to fluoridated drinking water and had received a fluoride supplement (1 mg/d) during pregnancy ($n = 117$) were found to be slightly but significantly heavier and longer at birth and suffered from fewer birth defects than those whose mothers had consumed fluoridated water but had received no supplement ($n = 375$).[136]

Genotoxicity

Fluoride (as NaF) has generally given negative results in gene mutation assays using *Escherichia coli* WP2 *hcr*[137] and various strains of *Salmonella typhimurium*.[88,137,141] In addition, NaF was not mutagenic and did not induce gene conversion or aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae* D4.[141,142] NaF induced the "morphological transformation" of Syrian hamster embryo cells *in vitro*, but only at cytotoxic concentrations.[143,146] NaF and potassium fluoride (KF) increased the frequency of gene locus mutations in cultured mammalian[147,149] and human cell lines.[149,150] The preferential increases in "small mutant colonies"[147,148] and negative results obtained for the ouabain locus[147] in these studies are believed to indicate a mechanism based on chromosomal damage rather than point mutations.[70,151] Also, the negative results observed with sodium chloride (NaCl) and potassium chloride (KCl) controls[147,148] suggest that the genotoxic effects are due to a specific effect of the fluoride ion rather than the cations.[39] Although NaF increased unscheduled DNA synthesis in Syrian hamster embryo cells, human foreskin fibroblasts, human keratinocytes[143,152,153] and rat hepatocytes,[154] these results were not confirmed using more rigorous methods of quantifying DNA repair synthesis.[39,138,154,155]

Although NaF has generally demonstrated clastogenic activity (primarily breaks, deletions and gaps with few exchanges) in chromosomal aberration assays using a variety of mammalian and human cell lines, some inconsistencies have been observed.[70,155-158] Inconsistent results have also been reported for *in vitro* sister chromatid exchange assays in human peripheral blood lymphocytes,[138,159,160] Chinese hamster ovary cells[88,138,161] and Syrian hamster embryo cells.[147] NaF exposure increased micronuclei formation in human foreskin fibroblasts[157] and Chinese hamster lung cells.[162] Based on the *in vitro* test results, it has been suggested that fluoride-induced clastogenicity involves the inhibition of DNA synthesis and/or repair and has a threshold concentration of approximately 10 µg/L.[70]

High dietary concentrations of NaF or SnF_2 have been shown to induce recessive lethal mutations in male *Drosophila melanogaster*.[163,164] In most *in vivo* studies with rodents, oral administration of NaF produced no significant effects on the frequency of sister chromatid exchange[161,165,166] or DNA strand breaks [85] or on the incidences of chromosomal aberrations,[161,167] bone marrow micronuclei[140,168-170] or abnormal sperm.[169,171] However, the increased incidences of the latter three end points generally observed following intraperitoneal injection of NaF[172-174] may indicate differential toxicity based on route of administration.[70]

Carcinogenicity

In 1990, the NTP completed a comprehensive study on the carcinogenicity of NaF administered in drinking water (0, 25, 100 or 175 ppm) to male and female F344/N rats and B6C3F$_1$ mice.[88] Osteosarcomas were not induced in the female F344/N rats; in male rats, the incidence was 0/80, 0/51, 1/50 and 3/80 for the four respective dose groups. The incidence in the high-dose male rats was not significantly different from the control group incidence ($p = 0.099$), although a significant dose–response trend was observed ($p = 0.027$). One high-dose male had a subcutaneous osteosarcoma, but no primary bone tumour; although this tumour increased the significance of the trend test ($p = 0.010$), the pairwise comparison with controls remained non-significant ($p = 0.057$). Although the incidence in the high-dose male rats was significantly higher than the average rate for male control rats in the NTP historical data base, the investigators concluded that it was more appropriate to use concurrent controls for comparison purposes because more extensive gross and histopathological examinations of bone and other tissues were made in the current study and because the fluoride content of the standard diet used in the older studies (28–47 ppm) was equivalent to a total fluoride intake between the low- and medium-dose groups in the current study. No other observed tumours (squamous cell neoplasms of the oral mucosa, thyroid gland follicular cell neoplasms, hepatoblastoma, malignant lymphoma) in mice or rats were considered to be significant by the NTP investigators. Based on the study results, the NTP concluded that there was "equivocal evidence of carcinogenic activity" (defined as a marginal increase in neoplasms that may be related to chemical administration) of NaF in male F344/N rats, but no evidence of carcinogenic activity in female F344/N rats or male or female B6C3F$_1$ mice.[88]

In another carcinogenicity bioassay, Sprague-Dawley rats and CD-1 mice received NaF in doses of 0, 4, 10 or 25 mg/kg bw per day in the diet for 95–99 weeks.[89,90] The incidences of bone tumours (chordoma, chondroma, fibroblastic sarcoma and osteosarcoma) in rats (0/70, 0/58, 2/70 and 1/70 for the males and 0/70, 2/52, 0/70 and 0/70 for the females) were not statistically significant compared with controls. Osteomas were found to occur with a statistically significant dose–response trend in both the male and female mice (2/50, 0/42, 5/44 and 26/50 for males and 4/50, 10/42, 5/44 and 26/50 for females), and statistically significant increases were observed for high-dose males and females compared with controls. However, after reviewing the osteoma data, the U.S. Armed Forces Institute of Pathology commented that none of these tumours advanced beyond the benign state or showed pre-cancerous morphology, many were multicentric (i.e., most primary bone cancers are unicentric) and a human counterpart to this type of tumour is not known.[175] The U.S. Food and Drug Administration examined the results of the study, noted a number of problems affecting the interpretation of the results (e.g., high levels of minerals, ions and vitamins in the diet and water; inappropriate dose determination in the preliminary studies; low survival rate for experimental animals and infection of the mice with a retrovirus) and concluded that "under the conditions of the studies, malignant tumours related to dietary fluoride exposure in rodents were not observed."[88]

Since the introduction of water fluoridation to North America in the 1950s, more than 50 epidemiological studies have been conducted to examine possible associations between the ingestion of fluoridated drinking water and the occurrence of human cancer.[8] One of the more recent studies was a time trend analysis by Freni and Gaylor,[176] which examined the change in cumulative risk of bone cancer for persons 10–29 or 0–74 years of age in 1958–1987 in fluoridated (i.e., fluoride in drinking water serving at least 50% of the population increased to 1 mg/L during or before 1960) versus non-fluoridated areas of the United States, Canada and Europe. The mean change with time in the cumulative bone cancer risk was not significantly different for fluoridated versus non-fluoridated areas.[176] Hoover *et al.*[177] analysed fluoridated counties (i.e., percentage of population receiving fluoridated water increased from <10% to >60% within a 3-year period) compared with control counties (i.e., <10% of population exposed to

fluoridated water) from two National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (NCI SEER) Program registries (Iowa and Seattle, Washington) for the occurrence of cancer and cancer mortality in Caucasians. The observed incidences of osteosarcoma (91 cases), generalized bone and joint cancer (290 cases), cancer of the oral cavity (2693 cases) and renal cancers (2583 cases) in the fluoridated counties were compared with the expected incidences in the control counties. No consistent differences in the observed versus expected cases were noted for any of the cancer types. There was a significant trend ($p = 0.04$) towards increased risk of renal cancer for both sexes combined as the duration of water fluoridation increased from <5 to 15–19 years in the Seattle area (i.e., the relative risk increased from 0.9 [95% CI = 0.7–1.1] to 1.0 [95% CI = 0.9–1.2]). However, no significant trends were observed when males and females were analysed separately or when the data were broken down according to diagnoses made from 1973 to 1980 and from 1981 to 1987.[177,178]

An examination of the entire NCI SEER incidence data base showed that for all ages combined, the incidence of osteosarcoma increased 18% in males and decreased 11% in females between the above two periods. For males <20 years of age in fluoridated communities, the incidence rate of osteosarcoma increased 53% between 1973 and 1980 (88 cases) and between 1980 and 1987 (100 cases), but further analyses showed that the increase was not related to the duration of water fluoridation.[177,178] Hoover *et al.*[177,178] also recently analysed information on more than 2.3 million U.S. cancer deaths occurring between 1950 and 1985 and found no consistent association between exposure to fluoridated drinking water (i.e., counties >50% urbanized in 1980 where the proportion of the population receiving water containing >0.3 ppm fluoride increased from <10% to >66% within a 3-year period) and deaths due to any type of cancer.

These epidemiological studies are of the ecological or geographical correlation type, which suffer from a number of weaknesses, including variations in fluoride intake, geographical differences in variable factors affecting the occurrence of cancer, migration between areas and variations in the quality of mortality and morbidity data.[8,39,109] Although it is generally accepted that ecological studies cannot provide conclusive proof for or against causality, the U.S. Department of Health and Human Services noted that "most epidemiologists consider studies of geographic correlations valuable in indicating the likelihood that positive links do or do not exist or in demonstrating the feasibility of hypotheses."[8] Many of these studies were reviewed by three major working groups (i.e, the British Working Party on the Fluoridation of Water and Cancer, the International Agency for Research on Cancer and the U.S. National Academy of Sciences), and all three concluded that the available body of evidence shows no consistent association between the consumption of fluoridated drinking water and the risk of cancer morbidity or mortality.[109,179,180]

Dental Effects

Dental fluorosis is a permanent hypomineralization of tooth enamel due to a fluoride-induced disruption of tooth development.[181,184] In the mildest forms, only the outermost layer of enamel is affected, producing diffuse white lines across the tooth surface.[182] As the severity increases, deeper layers are affected and the porosity increases, leading to a chalky white appearance.[175,182] Eventually, chewing and other forces erode the surface enamel, producing pits that can become stained by various food constituents.[182]

Generally, the milder forms of dental fluorosis do not alter tooth function and are considered to represent an aesthetic rather than a health effect,[8] although significant enamel erosion could lead to tooth pain and impairment of chewing ability and require complex restorative procedures.[175]

Epidemiological studies of various age cohorts of children exposed to different fluoride concentrations in drinking water have identified the later maturation stage rather than the earlier secretory stage as the period of enamel development most sensitive to the occurrence of dental fluorosis.[181] As the milder forms of dental fluorosis are the ones most often seen in North America,[185] the anterior teeth, particularly the maxillary central incisors (MCI), are believed to be the most important ones for judging the risk of dental fluorosis.[181,175,186] An analysis of small groups of Hong Kong school children before and after a reduction in the fluoride concentration in the community drinking water supply concluded that there is a minimal risk to the MCI before 18 months of age, but 22–26 months of age represents the period of greatest risk.[187] After tooth development is complete (i.e., 5–6 years of age for the MCI), there is no longer a risk of dental fluorosis.[32,186,187]

An Advisory Review Panel of dental researchers recently examined the available data on the relationship between total daily fluoride intake and the prevalence of dental caries and dental fluorosis in children.[188] The data reviewed ranged from the studies of Dean *et al.*,[189,190] conducted in the 1940s with children 12–14 years of age who were lifelong residents of 21 U.S. communities and whose drinking water contained naturally occurring fluoride, to more modern studies using children of various ages from fluoridated and non-fluoridated communities in Canada, the United States, Australia and other countries.[191,192] The critical studies for defining the dose–response relationship between total daily fluoride intake and dental caries/fluorosis were found to be those of Dean *et al.*,[189,190] supplemented with data compiled in

1958 on 12- to 14-year-old children from 20 U.S. communities.[193] The panel concluded that these older dose–response studies were more applicable than modern ones because the age ranges of the children in the modern studies varied; the modern studies have relatively few data on dental fluorosis and caries prevalence in communities with fluoride concentrations in drinking water below 1.0 ppm; and most of the modern studies have not accounted for the confounding effect of sources of fluoride that were not available in the 1940s (e.g., toothpaste, mouth rinses, gels).[188]

With respect to the occurrence of dental fluorosis, analysis of the original data of Dean *et al.*[189,190] showed that 1940s children consuming drinking water containing ≤1.6 ppm fluoride experienced low rates of very mild (22%) and mild (4%) dental fluorosis, but no moderate or severe dental fluorosis. The total daily fluoride intake for these children (i.e., from air, soil, food and water) can be considered to represent the maximum daily fluoride intake that is unlikely to result in moderate to severe dental fluorosis.

The maximum daily fluoride intake can be estimated from modern data (Table 1) if it is assumed that the daily fluoride intakes from air, soil and food have not changed significantly since the 1940s and the daily drinking water consumption (i.e., number of litres per day) has remained relatively constant.* Using the 7 month to 4 year age group (Table 1) as a surrogate for the period of greatest risk of dental fluorosis (22–26 months of age), the estimated maximum daily fluoride intake is the sum of the maximum daily intakes from air (0.01 µg/kg bw per day), soil (1.19 µg/kg bw per day), food (22.3 µg/kg bw per day) and drinking water (0.8 L/day × 1.6 mg/L[189,190] ÷13 kg bw = 98.5 µg/kg bw per day), which is 122 µg/kg bw per day.

Dental caries result from the localized dissolution of tooth enamel by acids produced by bacterial deposits (plaque). The period of greatest susceptibility to caries is believed to extend from the time teeth first emerge to full eruption for both the primary and permanent dentition.[195] Initially, the ability of fluoride to prevent the formation of clinically detectable caries was thought to be primarily due to pre-eruptive incorporation, producing improved crystal stability and reduced enamel solubility.[196,197] Fluoride was also shown to inhibit plaque bacterial acid production.[198] However, reviews of clinical studies of water fluoridation and fluoride's effects on mineralization indicate that fluoride's major anticariogenic effect is post-eruptive, through the inhibition of demineralization and the enhancement of remineralization of early caries lesions.[195,197] Consistent with this post-eruptive mechanism are observations of significantly less decayed and filled tooth surfaces in adults exposed to fluoridated drinking water from ages 15 to 34[193] and significantly lower coronal and root caries incidences for adults >65 years of age residing in fluoridated communities for at least 30–40 years compared with lifelong residents of non-fluoridated communities.[199]

The dose–response data of Dean *et al.*[189,190] and Eklund and Striffler[191] suggest a relatively small decline in dental caries incidence in 12- to 14-year-olds when fluoride concentrations in drinking water increased from 0.8 to 1.2 ppm compared with much larger declines for fluoride concentrations below 0.8 ppm. This decrease in the slopes of the dose–response curves and the fact that Dean *et al.*[189,190] observed the occurrence of only the very mild to mild forms of dental fluorosis at concentrations of 0.8–1.2 ppm led the Advisory Review Panel[188] to select this range as an optimal range of fluoride concentrations. The panel concluded that at the time of Dean *et al.*'s[189,190] research, children who consumed drinking water containing 0.8–1.2 ppm fluoride combined with intakes of fluoride from air, food and soil were obtaining an optimal daily fluoride intake for the prevention of dental caries.[188] However, as fluoride prevents dental caries through both pre- and post-eruptive mechanisms[195–197] in children and adults,[193,199] it is likely that there is a relatively wide range of optimal daily fluoride intakes, depending on the age group considered.

Classification and Assessment

The existing epidemiological studies do not support an association between cancer morbidity or mortality and the consumption of fluoridated drinking water. However, as virtually all of these studies are of the ecological or geographical correlation type, their limitations preclude them from providing conclusive evidence for or against an exposure–response relationship. At the same time, ecological studies can be useful for testing the feasibility of hypotheses, and several reviews have noted that the consistency of these studies in not showing a positive association between exposure to fluoridated drinking water and cancer morbidity or mortality can impart a degree of confidence in their findings.

A comprehensive bioassay sponsored by the NTP[200] provided limited evidence for the carcinogenicity of fluoride based on the observation of a significant dose–response trend for the occurrence of osteosarcomas in

* The approach followed for the derivation of the maximum daily fluoride intake was a modification of the approach described by the Advisory Review Panel in reference 188. Estimates of daily fluoride intake from air and soil and daily drinking water consumption for Canadian children in the 1940s were not identified. The only available 1940s-era estimate of children's daily fluoride intake from food[194] was not used in the determination of the maximum daily fluoride intake because it relied on standardized calorie allotments, estimated food energy values and estimated ranges of fluoride concentrations in food rather than dietary recall surveys and analysis of the specific food groups consumed for their fluoride content.

male F344/N rats consuming drinking water containing 25–175 ppm NaF. However, a pairwise comparison of osteosarcoma incidence in the high-dose versus control males was not significant, and no dose–response trend for the occurrence of osteosarcoma was observed in female rats or male and female B6C3F, mice exposed to the same concentrations of fluoride in drinking water. A carcinogenicity bioassay in which male and female Sprague-Dawley rats and CD-1 mice were administered NaF at doses of 4–25 mg/kg bw per day in the diet found no statistically significant dose–response relationship for osteosarcomas in either sex of both species.[37,38] However, recent reviews have noted several limitations of this second bioassay, including high levels of minerals, ions and vitamins in the diet and drinking water; poor survival rate, leading to an early termination of the study; and infection of the mice with a retrovirus.

NaF is capable of inducing clastogenic effects in mammalian cells *in vitro*, mutations in *D. melanogaster in vivo* and clastogenicity and other genotoxic effects when administered by intraperitoneal injection to rodents. However, fluoride generally did not increase chromosomal aberrations, micronuclei formation, sister chromatid exchange or DNA strand breaks when administered orally to rodents. It has been suggested that fluoride-induced genotoxicity involves an inhibition of the synthesis of proteins essential for DNA synthesis/repair rather than a direct interaction between fluoride and DNA.

Following a comprehensive review of the available data on the carcinogenicity and genotoxicity of inorganic fluoride, the *Canadian Environmental Protection Act* (CEPA) Priority Substances assessment of inorganic fluoride concluded that "although there is some evidence for the carcinogenicity of inorganic fluoride, available data [i.e., laboratory and epidemiological data] are inconclusive."[39] Based on this conclusion and a consideration of the principles and approaches for the derivation of maximum acceptable concentrations (MACs) for chemicals in Canadian drinking water, it was determined that a tolerable daily intake (TDI) for fluoride should be derived by division of a NOAEL, lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) or other suitable effect level for a significant non-neoplastic effect by an appropriate uncertainty factor.

Because of the availability of data from human studies and interspecies differences (especially rats) in the response to fluoride exposures, the CEPA assessment emphasized human studies in the development of a daily intake level above which non-neoplastic adverse effects are expected to occur.[4] The conclusion of the CEPA assessment regarding the health effects data for inorganic fluoride was that "potentially adverse effects associated with skeletal fluorosis are likely to be observed at intakes greater than approximately 200 µg/kg bw per day fluoride."[39] Some of the evidence supporting this intake level included a small number of case reports of crippling skeletal fluorosis following fluoride intakes of approximately 215–285 µg/kg bw per day and the observation of stage I skeletal fluorosis in osteoporosis patients treated with fluoride at doses of 260–389 µg/kg bw per day. Osteoporosis patients were also reported to have small increases in hip fracture incidence following treatment with doses of fluoride greater than or equal to approximately 260 µg/kg bw per day. Also, the 200 µg/kg bw per day effect level is within the range of daily intakes predicted (i.e., based on modelling) to result in bone fluoride concentrations associated with adverse skeletal effects in humans.[4]

An Advisory Review Panel of dental researchers recently reviewed the available data on the relationship between daily fluoride intake in childhood and the occurrence of dental fluorosis. Based on the conclusions of this review[199] and data on the period of greatest risk for dental fluorosis in the anterior permanent teeth, it was estimated that a daily fluoride intake less than or equal to 122 µg/kg bw per day for children 22–26 months old (i.e., period of greatest risk) is unlikely to result in moderate to severe dental fluorosis in the anterior permanent teeth.

The TDI for fluoride is considered to be 122 µg/kg bw per day (0.122 mg/kg bw per day), the daily fluoride intake that is unlikely to produce moderate to severe dental fluorosis in children 22–26 months old. No uncertainty factor was applied in the derivation of the TDI, because the daily intake level was based on studies of the most susceptible age group in the human population. Although there is some controversy as to whether the more severe forms of dental fluorosis represent an aesthetic or a health effect, a limited number of surveys have shown that lay people can detect dental fluorosis, and both clinicians and lay people view the more severe forms as socially embarrassing to the children afflicted.[200,201] As the TDI is 40% less than the 200 µg/kg bw per day effect level for skeletal fluorosis, daily fluoride intakes less than or equal to the TDI are unlikely to produce adverse effects associated with skeletal fluorosis.

Rationale

A MAC for fluoride could be derived from the TDI as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.122 \text{ mg/kg bw per day} \times 13 \text{ kg bw} \times 0.50}{0.8 \text{ L/d}} \approx 1.0 \text{ mg/L}$$

where:

0.122 mg/kg bw per day is the TDI, as described above
13 kg bw is the average body weight for a child in the 7 month to 4 year age group (age group from the CEPA assessment encompassing the period of greatest risk for dental fluorosis)[40]
0.50 is the average proportion of total daily fluoride intake allocated to drinking water for children in the 7 month to 4 year age group residing in fluoridated communities in Canada (Table 1)
0.8 L/d is the average daily water consumption for a child in the 7 month to 4 year age group.[40]

After reviewing the proposed drinking water guideline, the Federal–Provincial Subcommittee on Drinking Water concurred with the approaches used for the derivation of both the TDI and the proposed MAC. However, the subcommittee members had two major concerns regarding the proposed MAC: the age of the studies used to estimate daily fluoride intakes from various sources, and the apparent absence of a tangible health benefit associated with reducing the MAC to 1.0 mg/L from the current level of 1.5 mg/L.*

Because most of the studies used to estimate daily fluoride intake were conducted between 1970 and 1990, the subcommittee questioned whether these studies reflect current trends in fluoride intake for Canadian children. This is especially the case for intakes from sources other than drinking water (e.g., toothpaste ingestion). In the early 1990s, dental researchers began to advocate measures to reduce children's fluoride intake from toothpaste ingestion, such as adult supervision of tooth brushing, use of a pea-sized amount of toothpaste, discouraging the swallowing of toothpaste, etc.[36] These recommendations may have already reduced the daily intake of fluoride for many Canadian children below the estimated levels used in the derivation of the proposed MAC.

A reduction in the MAC from 1.5 mg/L to 1.0 mg/L would not be expected to significantly decrease the risk of fluoride-induced health effects. Even for communities where the concentration of fluoride in drinking water is 1.5 mg/L, the total daily fluoride intake is estimated to be below the 200 µg/kg bw per day effect level for skeletal fluorosis. In the absence of a significant reduction in health risk, the subcommittee concluded that the increased water treatment costs that would have to be incurred by those communities and private wells that exceed a lowered guideline would be excessive.

Consequently, the subcommittee recommended that the MAC for fluoride be maintained at 1.5 mg/L. The subcommittee also encouraged efforts to control fluoride intake from sources such as toothpaste ingestion and efforts to obtain more up-to-date estimates of daily fluoride intake in Canada. Although drinking water supplies containing fluoride at concentrations above the MAC do not necessarily represent a risk to human health, a risk of moderate to severe dental fluorosis could seriously affect the acceptance of drinking water supplies by consumers and should be avoided.

Although elucidated over 50 years ago, the caries preventative effects of fluoridated drinking water are still evident in modern studies of fluoridated versus non-fluoridated communities. The caries preventative effects arise primarily through a post-eruptive mechanism and have been demonstrated not only in children, but in adults as well. Although the effectiveness of water fluoridation may have decreased over time, this has been attributed to other sources of fluoride (e.g., toothpaste and other fluoridated dental products) that have become available in both fluoridated and non-fluoridated communities since the time of the original research on water fluoridation. Numerous dental and public health associations and dental researchers consider water fluoridation to be a cornerstone method for caries prevention available to all those on public water supplies, regardless of socio-economic status or level of dental care.

If it is desired that water supplies be fluoridated as a public health measure for the prevention of dental caries, an optimal fluoride concentration of 0.8–1.0 mg/L should be maintained. The consumption of drinking water containing 0.8–1.0 mg/L fluoride combined with average daily fluoride intakes from other sources to which Canadian consumers are commonly exposed should convey the beneficial dental effects of fluoride to all age groups. This optimal concentration range was selected by the subcommittee based on a careful consideration of both the MAC and the Advisory Review Panel's recommendations regarding optimal fluoride concentrations.

It is apparent from the data in Table 1 that some children who consume drinking water containing 0.8–1.0 mg/L fluoride may have total daily fluoride intakes that exceed the TDI. However, in recommending this optimal concentration range, the subcommittee recognized concerns similar to those that led to the rejection of the proposed MAC — i.e., available estimates of total daily fluoride intake by Canadian children may not reflect current intake patterns because of recent initiatives to control fluoride intake from toothpaste ingestion, and the selection of a lower optimal concentration range would not significantly reduce the risk of fluoride-induced health effects, but would reduce the beneficial effects of fluoridated drinking water.

The daily intake of drinking water containing fluoride at or below the MAC combined with average daily intakes of fluoride from air, soil, food and toothpaste should not result in adverse effects associated with skeletal fluorosis. However, the CEPA assessment compared the "estimated daily intakes with those to which it is believed that a person can be exposed daily over a lifetime without developing deleterious non-neoplastic effects" and found that "these average daily intakes are at least 20% less than the level at which adverse effects upon the skeleton ... are anticipated."[4] In view of this small difference, the CEPA assessment recommended "that exposure of the population of Canada to inorganic fluorides continue to be closely monitored."[4]

If the reference values for the 20+ year age group (i.e., body weight, proportional allocation of drinking water to daily fluoride intake, daily water

* The sixth edition of the *Guidelines for Canadian Drinking Water Quality* lists a MAC of 1.5 mg/L for fluoride.[203] This MAC was originally established in 1978.[204]

consumption)* are applied to the 200 µg/kg bw per day effect level for skeletal fluorosis, a reference concentration of 3.7 mg/L can be derived. This reference concentration should under no circumstances supersede or replace the MAC, but it could serve as a useful guide for addressing possible concerns over the relationship between fluoride intake from drinking water and the occurrence of skeletal fluorosis.

References

1. Cotton, F.A. and Wilkinson, G. Advanced inorganic chemistry. John Wiley & Sons, New York, NY. p. 546 (1988).

2. Mackay, K.M. and Mackay, R.A. Introduction to modern inorganic chemistry. 4th edition. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ. p. 339 (1989).

3. Canadian Public Health Association. Fluoride in the environment. Chapter 3 in: Criteria document in support of a drinking water standard for fluoride. Final report. Ottawa (1979).

4. Environment Canada and Health Canada. Inorganic fluorides. Priority substances list assessment report. DSS Catalogue No. En 40-215/32E, Supply and Services Canada, Ottawa (1993).

5. Budavari, S. (ed.). The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11th edition. Merck & Co., Rahway, NJ. p. 8565 (1989).

6. Reeves, T.G. Water fluoridation. Chapter 15 in: Water quality and treatment. 4th edition. F.W. Pontius (ed.). McGraw-Hill, New York, NY (1990).

7. Ripa, L.W. Fluorides. Chapter 6 in: Preventive dental services. 2nd edition. Department of National Health and Welfare, Ottawa (1988).

8. Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs. Review of fluoride benefits and risks. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, February (1991).

9. Symonds, R.B., Rose, W.I. and Reed, M.H. Contribution of Cl- and F-bearing gases to the atmosphere by volcanoes. Nature, 334: 415–418 (1988), cited in reference 4.

10. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine (F). ATSDR/TP-91/17, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, April (1993).

11. World Health Organization. Fluorine and fluorides. Environmental Health Criteria 36, International Programme on Chemical Safety, Geneva (1984).

12. Department of National Health and Welfare, Yukon Territory. Chemical water analysis relative to surface and drinking waters in the Yukon Territory from the year 1986 to 1989. Provided by G.W. Allen, Environmental Health Division, Medical Services Branch (1989), cited in reference 39.

13. Environment Canada (Atlantic Region). Federal–provincial toxic chemical survey of municipal drinking water sources. Data summary report. Province of Prince Edward Island 1986–1988. Report IWD-AR-WQB-89-156, Water Quality Branch, Inland Waters Directorate, Environment Canada, Moncton, NB (1989), cited in reference 39.

14. Greater Vancouver Regional Water District. 1989 summary of chemical and physical analysis for the Seymour, Capilano and Coquitlam water supplies. Provided by G.T. Marsh, Burnaby, B.C. (1990), cited in reference 39.

15. Droste, R.L. Fluoridation in Canada as of December 31, 1986. Environmental Health Directorate, Health Protection Branch, Department of National Health and Welfare, Ottawa, June (1987).

16. Quebec Ministry of the Environment. Personal communication with S. Théberge concerning Quebec municipalities that fluoridate drinking water and the levels of fluoride found in January 1989 (1990), cited in reference 39.

17. Ontario Ministry of the Environment. 1989. Drinking Water Surveillance Program (DWSP) results of fluoride in raw and treated waters. Printout provided by P. Lachmaniuk, Water Resources Branch (1990), cited in reference 39.

18. Alberta Environment. Fluoride summary 1989 — Composite community data. Printout provided by G.P. Halina, Municipal Branch, Standards and Approvals Division, Environmental Protection Services (1990), cited in reference 39.

19. Dabeka, R.W. and McKenzie, A.D. Personal communication (1993), cited in reference 39.

20. Taves, D.R. Dietary intake of fluoride ashed (total fluoride) v. unashed (inorganic fluoride) analysis of individual foods. Br. J. Nutr., 49: 295–301 (1983), cited in reference 39.

21. Dabeka, R.W., Conacher, B.S., Salminen, J., Nixon, G.R., Riedel, G., Crocker, R. and Dubé, G. Survey of bottled drinking water sold in Canada. Part I. Lead, cadmium, arsenic, aluminum, and fluoride. J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int., 75: 949–953 (1992).

22. Marier, J.R. Intakes of magnesium and fluoride, and some systemic effects. Proc. Finn. Dent. Soc., 87: 581–594 (1991), cited in reference 39.

23. Schamschula, R.G., Un, P.S., Sugar, E. and Duppenthaler, J.L. The fluoride content of selected foods in relation to the fluoride concentration of water. Acta Physiol. Hung., 72: 217–227 (1988), cited in reference 39.

24. Kumpulainen, J. and Koivistoinen, P. Fluorine in foods. Residue Rev., 68: 37–57 (1977), cited in reference 39.

25. McKnight-Hanes, M.C., Leverett, D.H., Adair, S.M. and Shields, C.P. Fluoride content of infant formulas: soy-based formulas as potential factor in dental fluorosis. Pediatr. Dent., 10: 189–194 (1988), cited in reference 39.

26. Dabeka, R.W., Karpinski, K.F., McKenzie, A.D. and Bajdik, C.D. Survey of lead, cadmium and fluoride in human milk and correlation of levels with environmental and food factors. Food Chem. Toxicol., 24: 913–921 (1986), cited in reference 39.

27. McGrath, T.M. Assessment of fluoride exposure in populations residing close to fluoride emitting brick plants. Special Studies and Services Branch, Ontario Ministry of Labour, Toronto (1983), cited in reference 39.

28. Sidhu, S.S. Fluoride deposition through precipitation and leaf litter in a boreal forest in the vicinity of a phosphorus plant. Sci. Total Environ., 23: 205–214 (1982), cited in reference 39.

29. Schuppli, P.A. Total fluorine in CSSC reference soil samples. Can. J. Soil Sci., 65: 605–607 (1985), cited in reference 39.

* For the 20+ year age group, the average body weight was assumed to be 70 kg,[27] the proportion of total daily intake allocated to drinking water was 0.40 (Table 1) and the average daily water consumption was assumed to be 1.5 L.[27]

30. Newbrun, E. Current regulations and recommendations concerning water fluoridation, fluoride supplements, and topical fluoride agents. J. Dent. Res., 71: 1255–1265 (1992).

31. Stookey, G.K. Review of benefits vs. fluorosis risk of self-applied topical fluorides (dentrifices, mouthrinses, gels). Presented at the Canadian Workshop on the Evaluation of Current Recommendations Concerning Fluorides, Toronto, April 9–11 (1992).

32. Stookey, G.K. Review of fluorosis risk of self-applied topical fluorides — dentrifice, mouthrinses, and gels. Community Dent. Oral Epidemiol., 22(3): 181–186 (1994).

33. Burgess, R.C. Fluoride ingestion from dental products. In: Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Report prepared for the Department of National Health and Welfare under Research Contract No. 3726 (1993).

34. Beltran, E.D. and Szpunar, S.M. Fluoride in toothpaste for children: suggestions for change. Pediatr. Dent., 3: 185–188 (1988), cited in reference 33.

35. Levy, S.M. A review of fluoride intake from fluoride dentrifice. J. Dent. Child., 60: 115–124 (1993).

36. Clark, D.C. Appropriate uses of fluorides for children: guidelines from the Canadian Workshop on the Evaluation of Current Recommendations Concerning Fluorides. Can. Med. Assoc. J., 149(12): 1787–1793 (1993).

37. Canadian Paediatric Society, Nutrition Committee. Fluoride supplementation. Canadian Paediatric Society Statement: N 86-01. Ottawa (1986).

38. McFarlane, D.J. (former Senior Dental Consultant, Ontario Ministry of Health). Personal communication (1993), cited in reference 33.

39. Department of National Health and Welfare. Inorganic fluorides. Unpublished supporting documentation, health-related sections, for priority substances assessment report (1993).

40. Health Canada. *Canadian Environmental Protection Act.* Human health risk assessment for priority substances. DSS Catalogue No. En 40-215/41E, Supply and Services Canada, Ottawa (1994).

41. Whitford, G.M., Allman, D.W. and Shahed, A.R. Topical fluorides: effects on physiologic and biochemical process. J. Dent. Res., 66: 1072–1078 (1987), cited in reference 33.

42. Greenberg, A.E., Clesceri, L.S. and Eaton, A.D. (eds.). Standard methods for the examination of water and wastewater. 18th edition. American Public Health Association, American Water Works Association and Water Environment Federation, Washington, DC (1992).

43. Leung, D.C.W. and Hrudey, S.E. Removal of fluorides from water supplies. Report prepared for Standards and Approvals Division, Municipal Engineering Branch, Alberta Environment, July (1985).

44. Department of National Health and Welfare. Guidelines for Canadian drinking water quality. Water treatment principles and applications. A manual for the production of drinking water. Prepared by Environmental Health Directorate, Health Protection Branch; printed by Canadian Water and Wastewater Association, Ottawa (1993).

45. Ontario Ministry of the Environment. De-fluoridation of potable water. Unpublished report, Water Resources Branch, Toronto (1992).

46. Tillman, G.M. Water fluoridation. Operator's guide series. Lewis Publishers, Boca Raton, FL (1993).

47. Department of National Health and Welfare. Recommended nutrient intakes for Canadians. Health Protection Branch, Ottawa (1983).

48. Department of National Health and Welfare. Nutrition recommendations. The report of the Scientific Review Committee. Supply and Services Canada, Ottawa. p. 160 (1990).

49. U.S. National Research Council, Food and Nutrition Board. Recommended dietary allowances. 10th edition. National Academy Press, Washington, DC (1989), cited in reference 181.

50. Ekstrand, J. Pharmacokinetic aspects of topical fluorides. J. Dent. Res., 66: 1061–1065 (1987), cited in reference 39.

51. Ekstrand, J. and Ehrnebo, M. Influence of milk products on fluoride bioavailability in man. Eur. J. Clin. Pharmacol., 16: 211–215 (1979), cited in reference 39.

52. Sato, T., Yoshitake, K. and Hitomi, G. Mechanisms of fluoride absorption from the gastrointestinal tract in rats. Fluoride Res. 1985; Stud. Environ. Sci., 27: 325–332 (1986), cited in reference 39.

53. Messer, H.H., Nopakum, J. and Rudney, J.D. Influence of pH on intestinal fluoride transport *in vitro*. J. Dent. Assoc. Thai., 39: 226–232 (1989), cited in reference 39.

54. U.S. Environmental Protection Agency. Drinking water criteria document on fluoride. Contract 68-03-3279, Office on Drinking Water, Cincinnati, OH (1985).

55. Spencer, H., Kramer, L., Norris, C. and Wiatrowski, E. Effect of aluminum hydroxide on fluoride metabolism. Clin. Pharmacol. Ther., 28: 529–535 (1980), cited in reference 39.

56. Carlson, C., Armstrong, W. and Singer, L. Distribution and excretion of radiofluoride in the human. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104: 235–239 (1960), cited in reference 39.

57. Ekstrand, J., Alvan, G., Boreus, L.O. and Norlin, A. Pharmacokinetics of fluoride in man after single and multiple oral doses. Eur. J. Clin. Pharmacol., 12: 311–317 (1977), cited in reference 54.

58. Ekstrand, J., Odont, L. and Ehrnebo, M. The relationship between plasma fluoride, urinary excretion rate and urine fluoride concentration in man. J. Occup. Med., 25: 745–748 (1983), cited in reference 54.

59. McIvor, M.E. Acute fluoride toxicity: pathophysiology and management. Drug Saf., 5: 79–85 (1990), cited in reference 39.

60. Nedeljkovic, M., Matovic, V. and Maksimovic, M. Toxicokinetic studies of fluoride in rabbits. In: Nutrient availability: chemical and biological aspects. D.A. Southgate, I.T. Johnson and G.R. Fenwick (eds.). Royal Society of Chemistry Publication No. 72. pp. 290–292 (1989), cited in reference 39.

61. Hodge, H.C. and Smith, F.A. Biological properties of inorganic fluorides. In: Fluorine chemistry. J.H. Simons (ed.). Academic Press, New York, NY. pp. 1–43 (1965), cited in reference 39.

62. Hamilton, M. Water fluoridation: a risk assessment perspective. J. Environ. Health, 54: 27–32 (1992), cited in reference 39.

63. Kaminsky, L.S., Mahoney, M.C., Leach, J., Melius, J. and Miller, M.J. Fluoride: benefits and risks of exposure. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 1: 261–281 (1990), cited in reference 39.

64. Grandjean, P. and Thomsen, G. Reversibility of skeletal fluorosis. Br. J. Ind. Med., 40: 456–461 (1983), cited in reference 39.

65. Grynpas, M.D. Fluoride effects on bone crystals. J. Bone Min. Res., 5: S169–S175 (1990), cited in reference 39.

66. Caraccio, T.P., Greensher, J. and Mofenson, H.C. The toxicology of fluoride. In: Clinical management of poisoning and drug overdose. L. Haddad and J. Winchester (eds.). W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA (1983), cited in reference 39.

67. Whitford, G.M. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. J. Dent. Res., 69: 539–549 (1990).

68. Hodge, H.C. and Smith, F.A. Minerals: fluorine and dental caries. In: Dietary chemicals vs. dental caries. Advances in Chemistry Series No. 94, American Chemical Society, Washington, DC (1970), cited in reference 39.

69. Weatherell, J.A., Deutsch, D., Robinson, C. and Hallsworth, A.S. Assimilation of fluoride by enamel throughout the life of the tooth. Caries Res., 11 (Suppl. 1): 85–115 (1977), cited in reference 11.

70. Schamschula, R.G., Sugar, E., Agus, H.M., Un, P.S.H. and Toth, K. The fluoride content of human tooth enamel in relation to environmental exposure to fluoride. Aust. Dent. J., 24(4): 243–247 (1982), cited in reference 11.

71. Alhava, E.M., Olkkonen, H., Kauranen, P. and Kari, T. The effect of drinking water fluoridation on the fluoride content, strength and mineral density of human bone. Acta Orthop. Scand., 51: 413–420 (1980), cited in reference 39.

72. Berndt, A.F. and Stearns, R.I. Dental fluoride chemistry. Charles C. Thomas, Springfield, IL (1979), cited in reference 39.

73. U.S. National Academy of Sciences. Fluorides, biologic effects of atmospheric pollutants. Washington, DC (1971).

74. Van Rensburg, B.G. Metabolism of fluorides. Tydskr. Tandheelkd. Ver. S. Afr., 34: 163–166 (1979), cited in reference 8.

75. Ekstrand, J., Hardell, L.I., *et al.* Fluoride balance studies on infants in a 1ppm-water-fluoride area. Caries Res., 18(4): 87–92 (1984), cited in reference 8.

76. Ekstrand, J., Spak, C.J., *et al.* Distribution of fluoride to human breast milk following intake of high doses of fluoride. Caries Res., 18(1): 93–95 (1984), cited in reference 39.

77. Spencer, H., Osis, D. and Lender, M. Studies of fluoride metabolism in man: a review and report of original data. Sci. Total Environ., 17: 1–12 (1981), cited in reference 39.

78. Spencer, H., Lewin, I., Wistrowski, E. and Samachson, J. Fluoride metabolism in man. Am. J. Med., 49: 807–813 (1970), cited in reference 39.

79. Augenstein, W.L., Spoerke, D.G., Kulig, K.W., Hall, A.H., Hall, P.K., Riggs, B.S., Saadi, M.E. and Rumack, B.H. Fluoride ingestion in children: a review of 87 cases. Pediatrics, 88: 907–912 (1991), cited in reference 39.

80. Lim, J.K.J., Jensen, G.K. and King, O.H., Jr. Some toxicological aspects of stannous fluoride after ingestion as a clear, precipitate free solution compared to sodium fluoride. J. Dent. Res., 54: 615–625 (1975), cited in reference 109.

81. Segreto, B.A., Yeary, R.A., Broks, R. and Harris, N.O. Toxicity study of stannous fluoride in Swiss strain mice. J. Dent. Res., 40: 623 (1960), cited in reference 109.

82. Lim, J.K., Renaldo, G.J. and Chapman, P. LD50 of SnF_2, NaF and Na_2PO_3F in the mouse compared to the rat. Caries Res., 12: 177–179 (1978), cited in reference 67.

83. Gruninger, S.E., Clayton, R., Chang, S.-B. and Siew, C. Acute oral toxicity of dentrifice fluorides in rats and mice. J. Dent. Res., 67: 334 (Abstr. No. 1769) (1988), cited in reference 67.

84. DeLopez, O.H., Smith, F.A. and Hodge, H.C. Plasma fluoride concentrations in rats acutely poisoned with sodium fluoride. Toxicol. Appl. Pharmacol., 37: 75–83 (1976), cited in reference 10.

85. Skare, J.A., Schrotel, K.R. and Nixon, G.A. Lack of DNA-strand breaks in rat testicular cells after *in vivo* treatment with sodium fluoride. Mutat. Res., 170: 85–92 (1986), cited in reference 10.

86. Whitford, G.M., Finidori, C. and Birdsong-Whitford, N.L. Acute LD_{50} values of F given as NaF and/or MFP in the rat. Caries Res., 21: 166 (Abstr. No. 22) (1987), cited in reference 67.

87. Shourie, K.L., Hein, J.W. and Hodge, H.C. Preliminary studies of the caries inhibiting potential and acute toxicity of sodium monofluorophosphate. J. Dent. Res., 29: 529–533 (1950), cited in reference 67.

88. National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (CAS No. 7681-49-4) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (drinking water studies). NTP TR 393, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1990).

89. Maurer, J.K., Cheng, M.C., Boysen, B.G. and Anderson, R.L. Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. J. Natl. Cancer Inst., 82: 1118–1126 (1990), cited in reference 39.

90. Maurer, J.K., Cheng, M.C., Boysen, B.G., Squire, R.A., Stranberg, J.D., Weisbrode, J.L. and Anderson, R.L. Confounded carcinogenicity study of sodium fluoride in CD-1 mice. Regul. Toxicol. Pharmacol., 18: 154–168 (1993), cited in reference 39.

91. Gruber, H.E. and Baylink, D.J. The effects of fluoride on bone. Clin. Orthop., 267: 264–277 (1991), cited in reference 39.

92. Hodge, H.C. and Smith, F.A. Fluoride. In: Disorders of mineral metabolism. Vol. 1. F. Bonner and J.W. Colburn (eds.). Academic Press, New York, NY. pp. 439–483 (1981), cited in reference 8.

93. Sowers, M., Wallace, R.B. and Lemke, J.H. The relationship of bone mass and fracture history to fluoride and calcium intake: a study of three communities. Am. J. Clin. Nutr., 44: 889–898 (1986), cited in reference 8.

94. Schlesinger, E.R., Overton, D.E., Chase, H.C. and Cantwell, K.T. Newburgh-Kingston caries-fluorine study. XIII. Pediatric findings after ten years. J. Am. Dent. Assoc., 52: 296–306 (1956).

95. McCauley, H.B. and McClure, F.J. Effect of fluoride in drinking water on the osseous development of the hand and wrist in children. Public Health Rep., 69: 671–682 (1954), cited in reference 8.

96. Leone, L.C., Stevenson, C.A., Hilbish, T.F. and Sosman, M.C. A roentgenologic study of a human population exposed to high-fluoride domestic water. Am. J. Roentgenol., 74: 874–885 (1955), cited in reference 39.

97. Stevenson, C.A. and Watson, A.R. Fluoride osteosclerosis. Am. J. Roentgenol., 78: 13–18 (1957), cited in reference 8.

98. Krishnamachari, K.A.V.R. Fluorine. Trace Elem. Hum. Anim. Nutr., 1: 365–415 (1987), cited in reference 39.

99. Royal College of Physicians of London. Fluoride, teeth and health. A report and summary on fluoride and its effects on teeth and health. Pitman Medical, London, UK. p. 85 (1976), cited in reference 39.

100. Singh, A. and Jolly, S.S. Chronic toxic effects on the skeletal system. In: Fluorides and human health. Monograph Series No. 59, World Health Organization. pp. 238–249 (1970).

101. Felsenfeld, A.J. and Roberts, M.A. A report of fluorosis in the United States secondary to drinking well water. J. Am. Med. Assoc., 265: 486–488 (1991).

102. Sauerbrunn, B.J.L., Ryan, C.M. and Shaw, J.F. Chronic fluoride intoxication with fluorotic radiculomyelopathy. Ann. Intern. Med., 63(6): 1074–1078 (1965).

103. Goldman, S.M., Sievers, M.L. and Templin, D.W. Radiculomyopathy in a southwestern Indian due to skeletal fluorosis. Ariz. Med., 28(9): 675–677 (1971).

104. Fisher, R.L., Medcalf, T.W. and Henderson, M.C. Endemic fluorosis with spinal cord compression: a case report and review. Arch. Intern. Med., 149(3): 697–700 (1989).

105. Fisher, J.R., Sievers, M.L., Takeshita, R.T. and Caldwell, H. Skeletal fluorosis from eating soil. Ariz. Med., 38(11): 833–835 (1981).

106. Bruns, B.R. and Tytle, T. Skeletal fluorosis. A report of two cases. Orthopedics, 11(7): 1083–1087 (1988).

107. Power, G.R.I. and Gay, J.D.L. Sodium fluoride in the treatment of osteoporosis. Clin. Invest. Med., 9: 41–43 (1986), cited in reference 35.

108. Kleerekoper, M. and Balena, R. Fluorides and osteoporosis. Annu. Rev. Nutr., 11: 309–324 (1991), cited in reference 39.

109. International Agency for Research on Cancer (IARC). Some aromatic amines, anthroquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Chem. Hum., 27 (1982).

110. Keller, C. Fluorides in drinking water. Paper presented at the Workshop on Drinking Water Fluoride Influence on Hip Fracture and Bone Health, Bethesda, MD, April 10 (1991), cited in reference 175.

111. May, D.S. and Wilson, M.G. Hip fractures in relation to water fluoridation: an ecologic analysis. Paper presented at the Workshop on Drinking Water Fluoride Influence on Hip Fracture and Bone Health, Bethesda, MD, April 10 (1991), cited in reference 175.

112. Jacobsen, S.J., Goldberg, J., Cooper, C. and Lockwood, S.A. The association between water fluoridation and hip fracture among white women and men aged 65 years and older. A national ecologic study. Ann. Epidemiol., 2: 617–626 (1992), cited in reference 39.

113. Jacobsen, S.J., O'Fallon, M. and Melton, L.J. Hip fracture incidence before and after fluoridation of the public water supply, Rochester, Minnesota. Am. J. Public Health, 83: 743–745 (1993), cited in reference 39.

114. Danielson, C., Lyon, J.L., Egger, M. and Goodenough, G.K. Hip fracture and fluoridation in Utah's elderly population. J. Am. Med. Assoc., 268: 746–748 (1992), cited in reference 175.

115. Suarez-Almazor, M., Flowerdew, G., Saunders, D., Soskoline, C.L. and Russel, A.S. The fluoridation of drinking water and hip fracture hospitalization rates in two Canadian communities. Am. J. Public Health, 83: 689–693 (1993).

116. Sowers, M., Clark, M.K., Jannausch, M.L. and Wallace, R.B. A prospective study of bone mineral content and fracture in communities with differential fluoride content. Am. J. Epidemiol., 133: 649–660 (1991), cited in reference 39.

117. Cauley, J.A., Murphy, P.A., Riley, T. and Black, D. Public health bonus of water fluoridation: does fluoridation prevent osteoporosis and its related fractures. Am. J. Epidemiol., 134: 768 (1991), cited in reference 175.

118. Inkovaara, J.A. Is fluoride treatment justified today? Calcif. Tissue Int., 49 (Suppl.): S68–S69 (1991), cited in reference 39.

119. Mamelle, N., Dusan, R., Martin, J.L., Prost, A., Meunier, P.J., Guillame, M., Guacher, A. and Zeigler, G. Risk–benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. Lancet (August 13): 361–365 (1988), cited in reference 39.

120. Hedlund, L.R. and Gallagher, J.C. Increased incidence of hip fracture in osteoporotic women treated with sodium fluoride. J. Bone Min. Res., 4: 223–225 (1989), cited in reference 39.

121. Riggs, B.L., Hodgson, S.F., O'Fallon, W.M., Chao, E.Y.S., Wahner, H.W., Muhs, J.M., Cedel, S.L. and Melton, L.J. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N. Engl. J. Med., 322: 802–809 (1990), cited in reference 39.

122. Messer, H.H., Armstrong, W.D. and Singer, L. Influence of fluoride intake on reproduction in mice. J. Nutr., 103: 1319–1326 (1973), cited in reference 39.

123. Tao, S. and Suttie, J.W. Evidence for lack of an effect of dietary fluoride level on reproduction in mice. J. Nutr., 106: 1115–1122 (1976), cited in reference 39.

124. Pillai, K.S., Mathai, A.T. and Deshmuhk, P.B. Effect of fluoride on reproduction in mice. Fluoride, 22: 165–168 (1989), cited in reference 39.

125. Chinoy, N.J., Sequeira, E. and Narayanam, M.V. Effect of vitamin C and calcium on the reversibility of fluoride-induced alterations in spermatozoa of rabbits. Fluoride, 24: 29–39 (1991), cited in reference 39.

126. Chinoy, N.J. and Sequeira, E. Reversible fluoride induced fertility impairment in male mice. Fluoride, 25(2): 71–76 (1992).

127. Aulerich, R.J., Napolitano, A.C., Bursian, S.J., Olson, B.A. and Hochstein, J.R. Chronic toxicity of dietary fluoride. J. Anim. Sci., 65: 1759–1767 (1987), cited in reference 39.

128. Susheela, S.K. and Kumar, A. A study of the effect of high concentrations of fluoride on the reproductive organs of male rabbits, using light and scanning electron microscopy. J. Reprod. Fertil., 92: 353–360 (1991), cited in reference 39.

129. Chinoy, N.J. and Sequeira, E. Effects of fluoride on the histoarchitecture of the reproductive organs of the male mouse. Reprod. Toxicol., 3: 261–267 (1989), cited in reference 39.

130. Chinoy, N.J. and Sequeira, E. Fluoride induced biochemical changes in reproductive organs of male mice. Fluoride, 22: 79–85 (1989), cited in reference 39.

131. Kour, K. and Singh, J. Histological finding of mice testes following fluoride ingestion. Fluoride, 13: 160–162 (1980), cited in reference 39.

132. Aschengrau, A., Zierler, S. and Cohen, A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. Arch. Environ. Health, 44: 283–290 (1989), cited in reference 39.

133. Zierler, S., Theodore, M., Cohen, A. and Rothman, K.J. Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. Int. J. Epidemiol., 17: 589–594 (1988), cited in reference 39.

134. Aschengrau, A., Zierler, S. and Cohen, A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. Arch. Environ. Health, 48: 105–113 (1993), cited in reference 39.

135. Freni, S.C. Exposure to high fluoride concentrations in drinking water is associated with decreased birth rates. J. Toxicol. Environ. Health, 42: 109–121 (1994).

136. Glenn, F.B., Glenn, W.D. and Duncan, R.C. Fluoride tablet supplementation during pregnancy for caries immunity: a study of the offspring produced. Am. J. Obstet. Gynecol., 143: 560–564 (1982), cited in reference 39.

137. Moriya, M., Ohta, T., Watanabe, K., Miyazawa, T., Kato, K. and Shirasu, Y. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat. Res., 116: 185–216 (1983), cited in reference 39.

138. Tong, C.C., McQueen, C.A., Ved Brat, S. and Williams, G.M. The lack of genotoxicity of sodium fluoride in a battery of cellular tests. Cell Biol. Toxicol., 4: 173–186 (1988), cited in reference 39.

139. Li, Y., Dunipace, A.J. and Stookey, G.K. Absence of mutagenic or antimutagenic activities of fluoride in Ames *Salmonella* assays. Mutat. Res., 190: 229–236 (1987), cited in reference 39.

140. Gocke, E., King, M.-T., Echardt, K. and Wild, D. Mutagenicity of cosmetic ingredients licensed by the European Communities. Mutat. Res., 90: 91–109 (1981), cited in reference 39.

141. Martin, G.R., Brown, K.S., Matheson, D.W., Lebowitz, H.L., Singer, L. and Ophaug, R. Lack of cytogenetic effects in mice or mutations in *Salmonella* receiving sodium fluoride. Mutat. Res., 66(2): 159–167 (1979), cited in reference 39.

142. Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 75-7, 007681-49-4, sodium fluoride. Report prepared for the U.S. Food and Drug Administration (Contract 223-74-2104) by Litton Bionetics, Inc., Kensington, MD (1975), cited in reference 8.

143. Tsutsui, T., Suzuki, N. and Ohmori, M. Sodium fluoride-induced morphological and neoplastic transformation, chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells. Cancer Res., 44: 938–941 (1984), cited in reference 39.

144. Jones, C.A., Callahan, M.F. and Huberman, E. Sodium fluoride promotes morphological transformation of Syrian hamster embryo cells. Carcinogenesis, 9: 2279–2284 (1988), cited in reference 39.

145. Jones, C.A., Huberman, E., Callahan, M.F., Tu, A., Halloween, W., Pallota, S., Sivak, A. Lubet, R.A., Avery, M.D., Kouri, R.E., Spalding, J. and Tennant, R.W. An inter-laboratory evaluation of the Syrian hamster embryo cell transformation assay using fourteen coded chemicals. Toxicol. In Vitro, 2: 103–116 (1988), cited in reference 39.

146. Lasne, C., Lu, Y.-P. and Chouroulinkov, I. Transforming activities of sodium fluoride in cultured Syrian hamster embryo and BALB/3T3 cells. Cell Biol. Toxicol., 4: 311–324 (1988), cited in reference 39.

147. Cole, J., Muriel, W.J. and Bridges, B.A. The mutagenicity of sodium fluoride to L5178Y [wild-type and TK+/- (3.7.2C)] mouse lymphoma cells. Mutagenesis, 1: 157–167 (1986), cited in reference 39.

148. Caspary, W.J., Myhr, B., Bowers, L., McGregor, D., Riach, C. and Brown, A. Mutagenic activity of fluorides in mouse lymphoma cells. Mutat. Res., 187: 165–180 (1987), cited in reference 39.

149. Caspary, W.J., Langenbach, R., Penman, B.W., Crespi, C., Myhr, B. and Mitchell, A.D. The mutagenic activity of selected compounds at the TK locus: rodent vs. human cells. Mutat. Res., 196: 61–81 (1988), cited in reference 39.

150. Crespi, C.L., Seixas, G.M., Turner, T. and Penman, B.W. Sodium fluoride is a less efficient human cell mutagen at low concentrations. Environ. Mol. Mutagen., 15: 71–77 (1990), cited in reference 39.

151. Moore, M.M., Clive, D., Hozier, J.C., Howard, B.E., Batsun, A.G., Turner, N.N. and Sawyer, J. Analysis of trifluorothymidine resistant (TFT^r) mutants of L5178Y/TK$^{+/-}$ mouse lymphoma cells. Mutat. Res., 151: 161–174 (1985), cited in reference 39.

152. Tsutsui, T., Suzuki, N., Ohmori, M. and Maizumi, H. Cytotoxicity, chromosome aberrations and unscheduled DNA synthesis in cultured human diploid fibroblasts induced by sodium fluoride. Mutat. Res., 139: 193–198 (1984), cited in reference 39.

153. Tsutsui, T., Koichi, I. and Maizumi, H. Induction of unscheduled DNA synthesis in cultured human oral keratinocytes by sodium fluoride. Mutat. Res., 140: 43–48 (1984), cited in reference 39.

154. Skare, J.A., Wong, T., Evans, L.B. and Cody, D.B. DNA-repair studies with sodium fluoride: comparative evaluation using density gradient ultracentrifugation and autoradiography. Mutat. Res., 172: 77–87 (1986), cited in reference 39.

155. Tong, C., McQueen, C.A., VedBrat, S. and Williams, G.M. The lack of genotoxicity of sodium fluoride in an *in vitro* test battery. Environ. Mutagen., 8 (Suppl. 6): 86 (abstr.) (1986), cited in reference 39.

156. Scott, D. Cytogenetic effects of sodium fluoride in cultured human fibroblasts. Mutagenesis, 1: 69 (abstr.) (1986), cited in reference 39.

157. Scott, D. and Roberts, S.A. Extrapolation from *in vitro* tests to human risk: experience with sodium fluoride clastogenicity. Mutat. Res., 189: 47–58 (1987), cited in reference 39.

158. Aardema, M.J., Gibson, D.P. and LeBoeuf, R.A. Sodium fluoride induced chromosome aberrations in different stages of the cell cycle: a proposed mechanism. Mutat. Res., 223: 191–203 (1989), cited in reference 39.

159. Kishi, K. and Tonomura, A. Cytogenic effects of sodium fluoride. Mutat. Res., 130: 367 (abstr.) (1984), cited in reference 39.

160. Thomson, E.J., Kilanowski, F.M. and Perry, P.E. The effect of fluoride on chromosome aberration and sister chromatid exchange frequencies in cultured human lymphocytes. Mutat. Res., 144: 89–92 (1985), cited in reference 39.

161. Li, Y., Heerema, N.A., Dunipace, A.J. and Stokey, G.K. Genotoxic effects of fluoride evaluated by sister-chromatid exchange. Mutat. Res., 192: 191–201 (1987), cited in reference 39.

162. Li, J., Suzuki, Y., Hayashi, K. and Shimizu, H. The genotoxic effect of sodium fluoride. Mutat. Res., 252: 95 (abstr.) (1991), cited in reference 39.

163. Dominok, B. and Miller, G.W. Effects of fluoride on *Drosophila melanogaster* in relation to survival and mutagenicity. Fluoride, 23: 83–91 (1990), cited in reference 39.

164. Mitchell, B. and Gerdes, R.A. Mutagenic effects of sodium and stannous fluoride on *Drosophila melanogaster*. Fluoride, 6: 113–117 (1973), cited in reference 39.

165. Kram, D., Schneider, E.L., Singer, L. and Martin, G.R. The effects of high and low fluoride diets on the frequencies of sister chromatid exchanges. Mutat. Res., 57: 51–55 (1978), cited in reference 39.

166. Li, Y., Zhang, W., Noblitt, T.W., Dunipace, A.J. and Stookey, G.K. Genotoxic evaluation of chronic fluoride exposure: sister-chromatid exchange study. Mutat. Res., 227: 159–165 (1989), cited in reference 39.

167. Zeiger, E., Shelby, M.D. and Witt, K.L. Genetic toxicity of fluoride. Environ. Mol. Mutagen., 21: 309–318 (1993), cited in reference 39.

168. Li, Y., Dunipace, A.J. and Stookey, G.K. Lack of genotoxic effects of fluoride in the mouse bone-marrow micronucleus test. J. Dent. Res., 66: 1687–1690 (1987), cited in reference 39

169. Dunipace, A.J., Zhang, W., Noblitt, T.W., Li, Y. and Stookey, G.K. Genotoxic evaluation of chronic fluoride exposure: micronucleus and sperm morphology studies. J. Dent. Res., 68: 1525–1528 (1989), cited in reference 39.

170. Albanese, R. Sodium fluoride and chromosome damage (*in vitro* human lymphocytes and *in vivo* micronucleus assays). Mutagenesis, 2: 497–499 (1987), cited in reference 39.

171. Li, Y., Dunipace, A.J. and Stookey, G.K. Effects of fluoride on the mouse sperm morphology test. J. Dent. Res., 66: 1509–1511 (1987), cited in reference 39.

172. Pati, P.C. and Bhunya, S.P. Genotoxic effect of an environmental pollutant, sodium fluoride in mammalian *in vivo* test system. Caryologia, 40: 79–87 (1987), cited in reference 39.

173. Ma, J., Cheng, L., Bai, W. and Wu, H. The effects of sodium fluoride on SCEs of mice and on micronucleus of the bone marrow of pregnant mice and fetal liver. Yichuan/Hereditas, 8: 39–41 (1986), cited in reference 39.

174. Hayashi, M., Kishi, M. and Ishidate, M. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. Food Chem. Toxicol., 26: 487–500 (1988), cited in reference 39.

175. U.S. National Research Council. Health effects of ingested fluoride. Report of the Subcommittee on Health Effects of Ingested Fluoride. National Academy Press, Washington, DC (1993).

176. Freni, S.C. and Gaylor, D.W. International trends in the incidence of bone cancer are not related to drinking water fluoridation. Cancer, 70: 611–618 (1992), cited in reference 39.

177. Hoover, R.N., De Vesa, S.S., Cantor, K.P., Lubin, J.H. and Fraumeni, J.F., Jr. Fluoridation of drinking water and subsequent cancer incidence and mortality. Appendix E in: Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs. Review of fluoride benefits and risks. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, February (1991), cited in reference 39.

178. Hoover, R.N., De Vesa, S.S., Cantor, K.P. and Fraumeni, J.F., Jr. Time trends for bone and joint cancers and osteosarcomas in the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute. Appendix F in: Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs. Review of fluoride benefits and risks. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, February (1991), cited in reference 39.

179. Knox, E.G. Fluoridation of water and cancer: a review of the epidemiological evidence. Report of the British Working Party. Her Majesty's Stationery Office, London, UK (1985).

180. U.S. National Research Council. Drinking water and health. Report of the Safe Drinking Water Committee. National Academy Press, Washington, DC. pp. 381–389 (1977), cited in reference 8.

181. Burt, B.A. The changing patterns of systemic fluoride intake. J. Dent. Res., 71 (Spec. Iss.): 1228–1237 (1992).

182. Fejerskov, O., Manji, F. and Baelum, V. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. J. Dent. Res., 69 (Spec. Iss.): 692–700 (1990).

183. Cutress, T.W. and Suckling, G.W. Differential diagnosis of dental fluorosis. J. Dent. Res., 69 (Spec. Iss.): 714–721 (1990).

184. Smith, G.E. Fluoride and fluoridation. Soc. Sci. Med., 26(4): 451–462 (1988).

185. Clark, D.C. Trends in prevalence of dental fluorosis in North America. Commun. Dent. Oral Epidemiol., 22(3): 148–152 (1994).

186. Limeback, H. Enamel formation and the effects of fluoride. Commun. Dent. Oral Epidemiol., 22(3): 144–147 (1994).

187. Evans, R.W. and Stamm, J.W. An epidemiologic estimate of the critical period during which maxillary central incisors are most susceptible to fluorosis. J. Public Health Dent., 51(4): 251–259 (1991).

188. Advisory Review Panel. Recommendations regarding fluoride intake. Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Report prepared for the Department of National Health and Welfare under Research Contract No. 3726 (1993).

189. Dean, H.T., Arnold, F.A., Jr. and Elvove, E. Domestic water supplies and dental caries. V. Additional studies of the relation of fluoride domestic waters to caries experience of 4,425 white children, aged 12–14 years, of 13 cities and 4 states. Public Health Rep., 57: 1155–1179 (1942).

190. Dean, H.T., Jay, P., Arnold, F.A., Jr. and Elvove, E. Domestic water and dental caries. II. A study of 2,832 white children aged 12–14 years of 8 suburban Chicago communities. Including *Lactobacillus acidophilus* studies of 1,761 children. Public Health Rep., 56: 761–792 (1941).

191. Clark, D.C. Working group report on the ingestion of inorganic fluoride and its effect on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. In: Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Report prepared for the Department of National Health and Welfare under Research Contract No. 3726 (1993).

192. Ismail, A.I. Dental caries, fluorosis, and fluorides. In: Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Report prepared for the Department of National Health and Welfare under Research Contract No. 3726 (1993).

193. Eklund, S.A. and Striffler, D.F. Anticaries effect of various concentrations of fluoride in drinking water: Evaluation of empirical evidence. Public Health Rep., 95: 486–490 (1980).

194. McClure, F.J. Ingestion of fluoride and dental caries. Quantitative relations based on food and water requirements of children one to twelve years old. Am. J. Dis. Child., 66: 362–369 (1943).

195. Thylstrup, A. Clinical evidence of the role of pre-eruptive fluoride in caries prevention. J. Dent. Res., 69 (Spec. Iss.): 742–750 (1990).

196. Beltran, E.D. and Burt, B.A. The pre- and posteruptive effects of fluoride in the caries decline. J. Public Health Dent., 48(4): 233–240 (1988).

197. Groeneveld, A., Van Eck, A.A.M.J. and Backer Dirks, O. Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? J. Dent. Res., 69 (Spec. Iss.): 751–755 (1990).

198. Grembowski, D., Fiset, L. and Spadafora, A. How fluoridation affects adult dental caries. Systemic and topical effects are explored. J. Am. Dent. Assoc., 123: 49–54 (1992).

199. Hunt, R.J., Eldridge, J.B. and Beck, J.D. Effect of residence in a fluoridated community on the incidence of coronal and root caries in an older population. J. Public Health Dent., 49: 138–141 (1989).

200. Riordan, P.J. Perceptions of dental fluorosis. J. Dent. Res., 72(9): 1268–1274 (1993).

201. Riordan, P.J. Specialist clinicians' perceptions of dental fluorosis. J. Dent. Child., 60(4–5): 315–320 (1993).

202. Clark, D.C. Evaluation of aesthetics for the different classifications of the tooth surface index of fluorosis. Commun. Dent. Oral Epidemiol., 23: 80–83 (1995).

203. Health Canada. Guidelines for Canadian drinking water quality. 6th edition. Prepared by the Federal–Provincial Subcommittee on Drinking Water of the Federal–Provincial Committee on Environmental and Occupational Health. Canada Communication Group — Publishing, Ottawa (1996).

204. Department of National Health and Welfare. Guidelines for Canadian drinking water quality 1978. Supporting documentation. Supply and Services Canada, Ottawa (1980).

Août 1996
(Révisé en février 1997)

Le fluorure

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de fluorure dans l'eau potable est de 1,5 mg/L.

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

À l'état libre, le fluor est un gaz diatomique de couleur jaune pâle. On ne le trouve jamais sous cette forme dans la nature, car il est chimiquement très réactif et se combine avec tous les autres éléments à l'exception des gaz inertes. Le fluor, communément présent dans la fluorine (CaF_2), la cryolithe (Na_3AlF_6) et la fluorapatite ($3Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(F,Cl)_2$), vient au 13e rang des éléments les plus abondants.[1,2]

Le fluor est utilisé dans la fabrication de l'aluminium, de l'acier, du verre, de l'émail, de la brique, de la poterie et du ciment, dans la production de substances chimiques fluorées et d'engrais phosphatés, dans la fonderie, le soudage et le brasage des métaux.[3,4] Le fluorure de sodium (NaF) est utilisé dans la préparation de divers pesticides, y compris les insecticides et les produits de préservation du bois.[5] On utilise des composés contenant du fluorure pour la fluoration artificielle de l'eau potable en vue de prévenir les caries dentaires.[6] Les produits dentaires qui contiennent du fluorure sont maintenant très répandus; ils comprennent les pâtes dentifrice, les suppléments, les rince-bouche et les gels et vernis appliqués par les spécialistes.[7] Le fluorure (principalement sous forme de NaF) a également été utilisé pour le traitement de l'ostéoporose.[8]

Le fluorure peut arriver dans le sol, dans l'air, dans l'eau et dans les aliments par l'intermédiaire de sources naturelles ainsi que de sources anthropiques. Environ 23 500 t de fluorures inorganiques sont libérées des sources anthropiques chaque année au Canada,[4] alors que l'estimation pour les sources volcaniques du monde entier est de 60 à 6 000 kt par an.[9] Le fluorure peut être naturellement présent dans les eaux de surface à la suite d'un dépôt de particules provenant de l'atmosphère ou d'une altération atmosphérique des roches et des sols contenant du fluorure. Les eaux souterraines peuvent également contenir de fortes concentrations de fluorure en raison du lessivage des roches. Les usines de fabrication de produits chimiques et les étangs d'eaux résiduaires peuvent contribuer, directement par les effluents ou indirectement par volatilisation, à introduire du fluorure dans les sources d'eau brute.[3,10] Les ions fluorure libres sont prédominants dans les solutions aqueuses, mais le fluorure peut être présent dans les tissus animaux et végétaux sous forme ionique (c.-à-d. inorganique) et non ionique.[8,11]

Exposition*

Des études réalisées entre 1984 et 1989 dans plusieurs provinces ont révélé des concentrations moyennes de fluorure** dans l'eau potable non fluorée allant de <50 µg/L (seuil de détection) en Colombie-Britannique (non détecté dans trois sites) et sur l'Île-du-Prince-Édouard (détecté dans quatre sites sur 13; <50 à 70 µg/L) à 210 µg/L au Yukon (de <30 à 650 µg/L; seuil de détection <30 µg/L).[12-14] Il est assez rare de trouver des niveaux élevés de fluorure présent à l'état naturel dans l'eau potable au Canada, bien qu'on ait signalé des niveaux atteignant 2 520-4 350 µg/L dans des collectivités du Québec, de la Saskatchewan et de l'Alberta.[15] En 1986, on a distribué de l'eau potable artificiellement fluorée à environ 38 p. cent de la population canadienne.[15] Entre 1986 et 1989, les concentrations moyennes de fluorure dans l'eau potable fluorée au Canada ont varié entre 730 µg/L (600 à 800 µg/L) à Terre-Neuve et au Labrador (trois sites) et 1 250 µg/L (1 200 à 1 300 µg/L) dans le Yukon (deux sites).[15-18]

Les concentrations habituelles de fluorure dans les aliments frais et cuits au Canada et aux États-Unis sont de 0,01 à 0,80 µg/g pour les produits laitiers, de 0,01 à 0,58 µg/g pour les fruits, de 0,04 à 4,57 µg/g pour les viandes, le poisson et les œufs, de 0,05 à 0,13 µg/g pour les matières grasses et de 0,02 à 0,86 µg/g pour les aliments à base de sucre.[19,20] Lors d'une étude menée en

* La plupart des informations sur l'exposition présentées dans cette section proviennent d'études qui ont été examinées et critiquées (référence 39).

** Sauf spécification contraire, les concentrations de fluorure sont celles du fluorure inorganique.

1990 sur 172 eaux embouteillées provenant de tout le Canada, on a signalé une concentration moyenne de fluorure de 0,54 µg/g (543 µg/L; plage de <0,05 à 5,85 µg/g).[21]

La concentration de fluorure dans l'eau utilisée pour reconstituer ou préparer des boissons et des concentrés secs peut fortement modifier leur teneur en fluorure.[22-24] Aux États-Unis, on a constaté que les concentrations de fluorure dans les préparations pour nourrissons reconstituées avec de l'eau contenant du fluorure à une concentration de 1,0 mg/L variaient entre 0,127 mg/L pour les préparations à base de lait prêtes à l'emploi et 0,854 mg/L pour les préparations en poudre à base de soja.[25] Une étude canadienne a montré que le lait des femmes qui consommaient de l'eau potable non fluorée (<0,16 ppm [mg/L] de fluorure) présentait une concentration moyenne de fluorure de 4,4 ng/g (µg/L), alors que le lait des femmes qui consommaient de l'eau potable fluorée (1 mg/L de fluorure) contenait du fluorure à une concentration de 9,8 ng/g.[26]

On ne dispose d'aucune donnée canadienne sur les concentrations de fluorure dans l'air intérieur. Les concentrations mensuelles moyennes de fluorure (gazeux ou particulaire) dans l'air ambiant signalées dans une zone résidentielle de Toronto (Ontario) en 1981 allaient de 0,01 à 0,05 µg/m^3, avec une moyenne de 0,03 µg/m^3.[27]

Les estimations des concentrations moyennes de fluorure dans le sol au Canada varient entre 6 ppm (µg/g) dans une forêt de Terre-Neuve (profondeur et plage non précisées) et 309 ppm (63 à 1 000 ppm à des profondeurs allant de 0 à 130 cm) dans 23 échantillons de comparaison prélevés par la Commission canadienne de pédologie (CCP).[28,29]

Le produit dentaire contenant du fluorure le plus couramment utilisé est la pâte dentifrice. Au moins 95 p. cent des pâtes dentifrices vendues en Amérique du Nord contiennent du fluorure sous forme de NaF et/ou du monofluorophosphate disodique (MFP, ou Na_2PO_4F), à une concentration efficace de fluorure d'environ 1 000 ppm (µg/g).[30-34] La quantité moyenne de pâte dentifrice ingérée lors du brossage par les enfants de 1 à 4 ans varie entre 0,13 et 0,39 g, alors que les adultes de 20 à 35 ans ingèrent en moyenne 0,04 g de pâte dentifrice par brossage.[35]

Il existe d'autres produits dentaires qui contiennent du fluorure : les suppléments de fluorure (sous forme de pastilles ou de gouttes de NaF) pour les enfants qui appartiennent à des collectivités où l'eau n'est pas fluorée,[36,37] les rince-bouche au fluorure, qui sont généralement utilisés dans le cadre de programmes scolaires dans les zones où les taux de caries sont élevés,[38] et les gels topiques au fluorure, qui sont d'ordinaire appliqués une ou deux fois par an par les dentistes.[33]

Le tableau 1 présente une évaluation de l'apport quotidien de fluorure provenant de l'eau potable, de l'air, du sol, des aliments et des pâtes dentifrices pour deux groupes d'âge (de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus) de la population canadienne générale. Les apports quotidiens de fluorure provenant des suppléments, des rince-bouche et des gels n'ont pas été pris en considération car les données disponibles sur la proportion de la population générale qui utilise ces produits ou sur la quantité de fluorure ingérée lors de leur utilisation ont été jugées inadéquates. Toutefois, l'utilisation régulière de suppléments conformément aux recommandations de la Société canadienne de pédiatrie ou de l'Association dentaire canadienne pourrait ajouter de 19 à 76 µg/kg p.c. par jour aux apports quotidiens de fluorure chez les enfants d'âge préscolaire dans les collectivités où l'eau n'est pas fluorée.[36,37] Chez les enfants de moins de 6 mois dont le poids corporel est de 7 kg et dont la consommation quotidienne de lait préparé ou de lait maternel est de 0,75 L, on estime que l'apport quotidien de fluorure varie entre 13,6 et 91,5 µg/kg p.c. pour les préparations et entre 0,47 et 1,05 µg/kg p.c. pour le lait maternel.[39]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Il existe plusieurs méthodes d'analyse pour le fluorure dans l'eau potable, telles la méthode de l'électrode sélective pour ions, la méthode colorimétrique au SPADNS, la méthode à la complexone et la chromatographie par échange d'ions. Les méthodes les plus fréquemment utilisées pour la surveillance de routine sont les méthodes de l'électrode sélective pour ions (qui convient pour 0,1-10 mg/L)[42] et colorimétrique au SPADNS (qui convient pour 0,05-1,4 mg/L).[42] La plage d'analyse de la méthode à la complexone est de 0,1 à 2,0 mg/L. La chromatographie par échange d'ions n'est généralement pas recommandée pour les analyses de routine du fluorure en raison de difficultés de quantification pour les faibles concentrations et d'interférences des acides organiques simples, mais elle peut être satisfaisante si l'on a recours à des techniques spéciales, telles la dilution de l'éluant ou l'élution par gradient.[42]

Les techniques d'élimination du fluorure de l'eau potable comprennent l'ajout de produits chimiques lors de la coagulation ou l'adoucissement pour éliminer le fluorure dans les flocs, les procédés d'échange d'ions ou d'adsorption et les techniques de déminéralisation, telles l'osmose inverse et l'électrodialyse.[43] L'adsorption sur alumine activée est probablement la technique la plus efficace et la plus fréquemment utilisée dans les usines de traitement municipales.[43-45] On a obtenu des effluents

Tableau 1.
Apport quotidien de fluorure estimé pour les groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus pour la population générale au Canada[a]

		Apport quotidien de fluorure de diverses sources (µg/kg p.c. par jour)						Proportion de l'apport quotidien total attribuée à l'eau potable[g]
Groupe d'âge	Type de collectivité	Eau potable[b]	Air[c]	Sol[d]	Aliments[e]	Pâte dentifrice[f]	Total	
7 mois à 4 ans[h]	Eau non fluorée	3,08 à 12,92	0,01	0,02 à 1,19	22,30	20,00 à 60,00	45,41 à 96,42	0,04 à 0,23 (0,15)[i]
	Eau fluorée	44,92 à 76,92	0,01	0,02 à 1,19	22,30	20,00 à 60,00	87,25 à 160,42	0,35 à 0,65 (0,50)[i]
20 ans et plus[h]	Eau non fluorée	1,07 à 4,50	0,01	0,002 à 0,09	30,08	1,14	32,30 à 35,82	0,03 à 0,13 (0,08)[i]
	Eau fluorée	15,64 à 26,79	0,01	0,002 à 0,09	30,08	1,14	46,87 à 58,11	0,33 à 0,46 (0,40)[i]

[a] Apports quotidiens calculés à partir des données présentées dans le tableau 11 de la référence 39.

[b] Estimation effectuée à l'aide des plages de concentration moyenne de fluorure chez les collectivités canadiennes où l'eau n'est pas fluorée (c.-à-d. de <50 µg/L en Colombie-Britannique et sur l'Île-du-Prince-Édouard à 210 µg/L au Yukon)[12-14] et chez celles où l'eau est fluorée (c.-à-d. de 730 µg/L à Terre-Neuve et au Labrador à 1 250 µg/L au Yukon),[15-18] en estimant que les individus des groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus consomment respectivement 0,8 et 1,5 L d'eau potable par jour.[40]

[c] Apport combiné de l'air intérieur et de l'air ambiant. Concentrations dans l'air intérieur jugées équivalentes aux concentrations dans l'air ambiant.[39] Apports estimés calculés à partir de la concentration moyenne dans l'air ambiant de Toronto (0,03 µg/m^3),[27] en estimant que les individus des groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus consomment respectivement 5 et 20 m^3 d'air par jour pour la respiration.[40]

[d] Estimation effectuée à partir de la plage de concentrations moyennes de fluorure dans le sol signalées pour un sol forestier de Terre-Neuve et pour 23 échantillons de comparaison de sol prélevés par la Commission canadienne de pédologie (CCP) (6-309 µg/g),[28,29] en estimant que les individus des groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus consomment respectivement 50 et 20 mg de sol par jour.[40]

[e] Estimation effectuée en utilisant des données d'études sur les concentrations de fluorure dans divers groupes d'aliments au Canada et aux États-Unis[19,20] et estimation de la consommation quotidienne de ces groupes d'aliments par les groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus.[40]

[f] Apport calculé à partir des estimations de quantités moyennes de pâte dentifrice ingérées lors du brossage (c.-à-d. respectivement de 0,13 à 0,39 g et de 0,04 g pour les groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus),[35] d'une concentration efficace de fluorure de 1 000 µg/g dans les pâtes dentifrice fluorées vendues au Canada[34,41] et en estimant que les deux groupes d'âge se brossent les dents en moyenne deux fois par jour.[39]

[g] Calcul effectué comme suit :

Attribution minimale à l'eau potable = l'apport quotidien provenant de l'eau potable le plus faible ÷ (l'apport quotidien provenant de l'eau potable le plus faible + l'apport quotidien provenant de l'air + l'apport quotidien provenant du sol le plus élevé + l'apport quotidien provenant des aliments + l'apport quotidien provenant de la pâte dentifrice le plus élevé)

Attribution maximale à l'eau potable = l'apport quotidien provenant de l'eau potable le plus élevé ÷ (l'apport quotidien provenant de l'eau potable le plus élevé + l'apport quotidien provenant de l'air + l'apport quotidien provenant du sol le plus faible + l'apport quotidien provenant des aliments + l'apport quotidien provenant de la pâte dentifrice le plus faible)

[h] Poids corporel estimé : groupe d'âge de 7 mois à 4 ans, 13 kg p.c.; groupe d'âge de 20 ans et plus, 70 kg p.c.[40]

[i] Moyenne.

<1 mg/L d'une eau brute contenant 5 à 8 mg/L dans des installations de traitement en vraie grandeur utilisant cette technique; en pratique, la limite maximale de la concentration de fluorure dans l'influent est de 10 mg/L.[43] Le noir d'os est également utilisé pour l'adsorption, mais il est plus coûteux, sa capacité d'adsorption est plus faible et il est moins stable en fonctionnement continu que l'alumine activée.[43,45]

Au Canada, la fluoration artificielle est généralement réalisée par ajout à l'eau brute de NaF, d'acide fluorosilicique (H_2SiF_6) ou de silicofluorure de sodium (Na_2SiF_6).[44,46]

Effets sur la santé*

Besoins essentiels

Bien que Santé Canada ait par le passé classé le fluorure comme élément essentiel,[47] le ministère recommande maintenant que les besoins en fluorure soient uniquement basés sur l'effet bénéfique sur la carie dentaire et constate que les tentatives pour démontrer son caractère essentiel pour la croissance et la reproduction chez les animaux d'expérience n'ont pas été couronnées de succès.[48] Le National Research Council des États-Unis estime que le fluorure est un élément bénéfique pour les humains.[49]

Absorption, distribution et excrétion

Le NaF ingéré est rapidement absorbé dans la voie gastro-intestinale.[50-53] L'absorption de fluorure d'origine alimentaire a été supérieure à 90 p. cent lors d'études d'équilibre menées sur des volontaires humains.[54,55] Chez les adultes et les enfants, les niveaux maximaux dans le plasma ont été atteints 30 à 60 minutes après ingestion de doses de fluorure (sous forme de NaF) allant de 0,5 à 10 mg.[56-58] La solubilité dans l'eau des composés fluorés peut influencer leur absorption; le NaF est plus rapidement absorbé que le CaF_2 et le MFP, qui sont moins solubles.[11,59]

La demi-vie du fluorure dans le plasma chez les humains et chez les lapins varie entre 2 et 11 heures après administration de doses orales simples ou multiples de NaF (3,0 à 40 mg de fluorure).[57,60] Une partie du fluorure absorbé pouvant atteindre 75 p. cent peut se déposer dans les tissus calcifiés, le taux le plus élevé ayant été observé chez les enfants qui ont une croissance squelettique active ou chez les individus qui consomment de l'eau potable non fluorée.[61] Environ 99 p. cent du fluorure total présent dans le corps se situe dans les tissus calcifiés (c.-à-d. les os et les dents), où il se substitue aux ions hydroxyles (OH^-) dans l'hydroxyapatite pour former la fluorapatite.[62-65] La dose, la durée d'exposition et le taux de renouvellement des éléments du squelette affectent les concentrations de fluorure dans les tissus calcifiés.[54,66] Quoique les concentrations de fluorure dans les os augmentent avec l'âge, la quantité quotidienne retenue est inversement proportionnelle à l'âge; cela est dû à la plus grande aire superficielle des jeunes os hydratés pour la fixation du fluorure et à l'augmentation du rapport résorption/formation chez les personnes âgées.[67] Le fluorure peut être libéré des os par un mécanisme assez rapide d'échange d'ions interstitiel ou par un processus assez lent de remodelage osseux.[68]

Bon nombre des facteurs qui ont un effet sur la fixation et la rétention du fluorure dans les os ont également un effet sur les concentrations de fluorure dans les dents, excepté que l'émail des dents et la dentine ne sont pas continuellement remodelés.[11] Les concentrations de fluorure dans l'émail diminuent avec la distance de la surface de la dent et varient également avec l'emplacement, l'usure superficielle, l'âge et le degré d'exposition aux fluorures systémiques et topiques.[69,70]

Les concentrations moyennes de fluorure dans l'os iliaque signalées chez des adultes (de 60 ans) qui consomment de l'eau potable non fluorée (<0,1 ppm) et fluorée (0,97 ppm) ont été respectivement de 351 mg/kg (106-790 mg/kg) et de 1 090 mg/kg (347-2 360 mg/kg).[71] On a signalé des concentrations de fluorure dans l'émail superficiel de 740 à 1 400 mg/kg et de 1 351 à 2 100 mg/kg chez des adultes de 20 ans et plus dans des collectivités où les concentrations de fluorure dans l'eau potable étaient respectivement de 0,1 et de 1 ppm.[72] La concentration de fluorure dans la dentine est généralement 2 à 3 fois supérieure à la concentration dans l'émail.[73]

Le fluorure est principalement excrété par l'urine, l'élimination corporelle quotidienne par la transpiration, la salive, le lait maternel et les fèces étant faible.[67,74-76] Chez les humains adultes, environ 50 à 75 p. cent d'une dose orale de fluorure se retrouvent dans l'urine 24 heures après ingestion.[57,77,78] Dans des conditions d'exposition relativement constantes, l'excrétion urinaire correspond assez bien aux niveaux de fluorure dans l'eau potable et est souvent utilisée comme indicateur d'exposition.[11]

Le fluorure est facilement transféré par le placenta de la mère au fœtus.[11]

Toxicités aiguë et à long terme

Chez les humains, l'ingestion de doses critiques de fluorure peut entraîner nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, fatigue, somnolence, coma, convulsions, arrêt cardiaque et mort.[10,11,63,67,79] Les effets sont plus sévères après ingestion des sels de fluorure les plus solubles.[11] On a estimé que la DL_{100} du fluorure chez un adulte moyen était de 32 à 64 mg/kg p.c. (sous forme de NaF) et on a signalé le décès d'enfants après ingestion de seulement <5 à 30 mg/kg p.c.[11,67] La DL_{50} du fluorure administré par voie orale chez les rats et les souris varie entre 25,5 et 45,7 mg/kg p.c. pour le fluorure d'étain (SnF_2),[80-82] entre 31 et 101 mg/kg p.c. pour le NaF[82-86] et entre 54 et 102 mg/kg p.c. pour le MFP.[82,84,86,87]

Lors d'essais biologiques approfondis sur la toxicité et la cancérogénicité à long terme du fluorure, menés par le National Toxicology Program (NTP), des groupes de rats F344/N et de souris $B6C3F_1$ mâles et femelles (70 à 100 par sexe et par dose) ont été exposés à une eau potable contenant 0, 25, 100 ou 175 ppm de NaF pendant 2 ans (apports estimés de 0,2, 0,8, 2,5 et 4,1 mg/kg p.c.

---

* La plupart des informations sur les effets sur la santé présentées dans cette section proviennent d'études qui ont été examinées et critiquées (référence 39). On a mis l'accent sur les études (menées sur les animaux de laboratoire et sur les humains) traitant de l'exposition orale au fluorure.

par jour pour les rats mâles, 0,2, 0,8, 2,7 et 4,7 mg/kg p.c. par jour pour les rats femelles; 0,6, 1,7, 4,9 et 8,1 mg/kg p.c. par jour pour les souris mâles, 0,6, 1,9, 5,7 et 9,1 mg/kg p.c. par jour pour les souris femelles). La teneur en fluorure dans la cendre d'os a augmenté tout au long de l'étude chez les deux espèces, les concentrations finales allant de 0,44 (témoins) à 5,26 (groupe recevant la dose élevée) µg/mg chez les rats mâles, de 0,55 à 5,55 µg/mg chez les rats femelles, de 0,72 à 5,69 µg/mg chez les souris mâles et de 0,92 à 6,24 µg/mg chez les souris femelles. Les rats femelles ayant reçu la dose élevée ont présenté une augmentation notable de la fréquence d'ostéosclérose et une légère mais significative augmentation du ratio poids du cerveau/poids corporel par rapport aux témoins. L'activité de la phosphatase alcaline sérique a augmenté après 66 semaines chez les souris mâles ayant reçu la dose élevée et après 27 et 66 semaines chez les souris femelles ayant reçu la dose élevée.[88] On a estimé que les doses sans effet nocif observé (NOAEL) étaient respectivement de 2,7 et 4,1 mg/kg p.c. par jour pour les rats mâles et femelles et de 5,7 et 4,9 mg/kg p.c. par jour pour les souris mâles et femelles.[89]

Lors d'autres essais biologiques sur la toxicité et la cancérogénicité à long terme, on a administré du NaF dans les aliments de groupes de rats albinos Sprague-Dawley mâles et femelles (70 par sexe et par dose) et de souris CD-1 mâles et femelles (60 par sexe et par dose) pendant 95 semaines (rats et souris mâles), 99 semaines (rats femelles) et 97 semaines (souris femelles). Les apports de fluorure estimés pour les rats et les souris ont été de 0,1 (groupes témoins avec une alimentation faible en fluorure), 1,8, 4,5 et 11,3 mg/kg p.c. par jour. À la fin de l'étude, la teneur en fluorure dans la cendre d'os a varié entre 0,5 (témoins) et 16,7 (groupe recevant la dose élevée) µg/mg chez les rats mâles, entre 0,5 et 14,4 µg/mg chez les rats femelles, entre 1,5 et 13,2 µg/mg chez les souris mâles et entre 1,0 et 10,6 µg/mg chez les souris femelles. Une augmentation de l'hyperostose sous-périostée chez les rats ayant reçu les doses élevée et moyenne a constitué l'effet non néoplasique le plus notable observé lors de l'étude. On a également observé d'autres effets tels qu'une réduction de la prise de poids chez les rats ayant reçu la dose élevée et une hyperkératose et une acanthose de l'estomac des rats ayant reçu les doses élevée et moyenne.[89,90] Pour les rats, on a estimé la NOAEL à 1,8 mg/kg p.c. par jour.[89]

La plupart des études disponibles sur les effets non néoplasiques possibles sur la santé humaine dus à l'ingestion prolongée de fluorure se sont concentrées sur les effets nocifs sur le squelette, principalement sur la fluorose squelettique et les fractures. Les données consistent principalement en des études épidémiologiques de populations exposées à différentes concentrations de fluorure dans l'eau potable, en études de cas d'individus exposés à une eau potable contenant de fortes concentrations de fluorure et en études cliniques de personnes atteintes d'ostéoporose traitées à l'aide de NaF.

La fluorose squelettique est une accumulation excessive de fluorure dans les os associée à une augmentation de la densité osseuse et à des excroissances (exostoses).[79] Le fluorure incorporé dans les os (c.-à-d. sous forme de fluorapatite) produit un réseau cristallin qui subit une résorption moindre (c.-à-d. moins soluble, plus stable) et possède une plus grande résistance à la compression, mais il est plus fragile et présente une plus faible résistance à la traction.[6,68] Les signes et les symptômes caractéristiques de la fluorose squelettique vont d'une radiographie asymptomatique de la trabécule spinale sous forme préclinique (phase I) à des effets sévères tels qu'une calcification des ligaments, des déformations articulaires et spinales, une atrophie musculaire et des anomalies neurologiques observées en cas de fluorose squelettique déformante (phase III).[6] Les symptômes les plus sévères tendent à toucher la colonne vertébrale dans les parties inférieures et portantes du corps.[79] Les concentrations de fluorure dans la cendre d'os peuvent aller de 3 500 à 5 500 mg/kg à la phase I de la fluorose squelettique à >8 400 mg/kg à la phase III.[6] L'âge, les déficiences nutritionnelles, l'insuffisance rénale, le remodelage osseux, ainsi que la dose et la durée de l'exposition au fluorure peuvent jouer un rôle dans l'apparition de la maladie.[6,10,11,61,64]

Des études menées aux États-Unis n'ont montré aucun signe de fluorose squelettique après consommation pendant 10 ans et à vie d'eau potable contenant des concentrations de fluorure respectives de 1,2 et de 3,3 à 6,2 mg/L.[92-95] Lors d'une étude plus ancienne réalisée au Texas, on a signalé des signes radiographiques d'ostéosclérose mais aucun signe clinique de fluorose squelettique chez 18 p. cent (n = 89) des personnes d'une petite ville (Bartlett) ayant consommé de l'eau potable contenant 8 mg/L de fluorure pendant 37 ans en moyenne, alors que, dans une ville témoin (Cameron) où l'eau potable contenait 0,4 mg/L de fluorure, le taux d'atteintes n'a été que de 4 p. cent (n = 101) de la population.[96] Les radiographies de résidents du Texas et de l'Oklahoma ayant consommé de l'eau potable contenant 4 à 8 mg/L de fluorure ont indiqué 23 cas d'ostéosclérose liée au fluorure mais aucun cas de fluorose squelettique.[97] Lors d'un récent examen des études radiographiques disponibles, Kaminsky et coll.[61] ont conclu qu'aux États-Unis, chez les individus ayant consommé de l'eau potable contenant ≤4,0 mg/L de fluorure, on n'avait observé aucun signe des altérations squelettiques associées à la fluorose squelettique.

On a signalé une fluorose squelettique déformante endémique chez des adultes et des enfants de certaines régions d'Inde, d'Afrique et de Chine où les concentrations de fluorure dans l'eau potable allaient de 3 à >20 mg/L.[6,11,61,98,99] Étant donné que tous les résidents

de ces régions ne présentaient pas de signes de la maladie, d'autres facteurs, tels que des carences alimentaires (protéines, calcium, etc.) ou concernant d'autres sources d'apport quotidien de fluorure, peuvent avoir contribué à l'apparition de la maladie.[11,99,100]

Une récente étude de cas sur la phase I de la fluorose squelettique réalisée en Amérique du Nord a révélé le cas d'une femme de 54 ans de l'Oklahoma qui avait consommé de l'eau potable contenant 7 à 8 mg/L de fluorure pendant 7 ans.[101] Au cours des quarante dernières années, seules cinq études de cas réalisées en Amérique du Nord ont examiné la fluorose squelettique déformante, et toutes ont été menées dans le sud-ouest des États-Unis : trois ont été associées à une consommation à long terme (40-<60 ans) d'eau potable contenant des concentrations de fluorure élevées (de 2,4 à 7,8 mg/L),[102-104] une a été associée à des antécédents de géophagie (ingestion de terre)[105] et une autre n'a fourni aucun détail concernant la consommation d'eau ou d'aliments.[106] Bien qu'une récente étude ait estimé que l'apport total de fluorure pour certains de ces malades avait été de 15 à 20 mg/jour pendant 20 ans* (apport de fluorure estimé : 215 à 285 µg/kg p.c. par jour[39]), une seule étude de cas, soit celle de la femme âgée de 40 ans avec des antécédents de géophagie, fournissait une estimation de l'apport quotidien de fluorure (1,4 mg/jour provenant de l'eau potable, 4,2 mg/jour provenant du thé et 10,0 mg/jour provenant de la consommation de terre).[105] Plusieurs de ces cas ont été compliqués par une néphropathie ou une polydipsie, préexistantes ou associées au fluor, ou par une consommation quotidienne importante de thé.[102-105]

On a observé des signes radiographiques de la phase I de la fluorose squelettique chez 8/25 femmes ménopausées traitées pour l'ostéoporose avec un mélange de 40 à 60 mg/jour de NaF (apport de fluorure estimé : 260 à 389 µg/kg p.c. par jour[39]), de calcium et de vitamine D_2 pendant une période de 18 mois. Les malades traités uniquement à l'aide de calcium et de vitamine D_2 n'ont pas présenté de signes de fluorose squelettique.[107] Kleerekoper et Balena[108] ont signalé qu'en cas d'administration concomitante d'un complément de calcium et de vitamine D_2, une légère ostéomalacie asymptomatique peut apparaître chez les personnes atteintes d'ostéoporose ayant reçu des doses de NaF supérieures à 40 mg/jour (apport de fluorure estimé : 260 µg/kg p.c. par jour[39]).

Un certain nombre d'études épidémiologiques de type corrélation écologique ou géographique ont examiné les associations possibles entre la survenance de fractures (principalement les fractures de la hanche chez les personnes âgées) et l'exposition des populations à l'eau potable fluorée. Les études de ce type peuvent présenter un certain nombre de faiblesses, comme un manque d'informations sur l'apport de fluorure (c.-à-d., apport provenant d'autres sources, telles que les aliments, les produits dentaires, etc.) chez les collectivités où l'eau est fluorée et chez les collectivités témoins, des différences géographiques pour divers facteurs (p. ex. consommation de tabac, mode de vie, exposition dans l'environnement et dans le milieu de travail, caractéristiques génétiques, etc.) qui pourraient jouer un rôle dans la survenance de fractures, les migrations incontrôlées de population entre les régions où l'eau est fluorée et les collectivités témoins et une variation géographique de la qualité du diagnostic et de la déclaration de la maladie.[8,39,109]

Lors d'une étude menée aux États-Unis, on a comparé les taux d'hospitalisation pour fractures de la hanche (de 1985 à 1986) chez les hommes et les femmes âgés de plus de 65 ans de 216 comtés (eau fluorée) où l'eau potable contenait de 0,7 à 1,2, de 1,3 à 2,0, de 2,1 à 3,9 ou >4,0 mg/L de fluorure et de 95 comtés (eau non fluorée) où l'eau potable contenait <0,4 mg/L de fluorure. Les ratios comparant les taux de fractures de la hanche dans les comtés où l'eau était fluorée avec les comtés où l'eau n'était pas fluorée ont augmenté de 1,016 pour les comtés où l'eau contenait de 0,7 à 1,2 mg/L de fluorure à 1,224 pour les comtés où l'eau contenait >4,0 mg/L, mais ils n'ont été significatifs ($p < 0,01$) que pour les comtés où les plages de concentration de fluorure étaient de 1,3 à 2,0 mg/L ou plus.[110] May et Wilson[111] ont constaté que le taux de fractures de la hanche chez les hommes et les femmes âgés de plus de 65 ans dans chacun des 438 comtés où la population était supérieure à 100 000 était positivement corrélé avec la fraction de la population recevant une eau potable fluorée (jusqu'à 1,0 mg/L de fluorure). Toutefois, une analyse complémentaire de 51 comtés n'a montré aucune relation entre le taux de fractures de la hanche et la durée d'exposition, le taux de fractures étant le plus élevé dans les comtés où la durée d'exposition à l'eau fluorée ne dépassait pas 10 ans, plus faible de 20 p. cent dans les comtés où la durée d'exposition allait de 11 à 18 ans et intermédiaire dans les comtés où la durée d'exposition dépassait 18 ans.[111]

En utilisant une approche d'analyse des tendances temporelles, Jacobsen et coll.[112] ont signalé un risque relatif (RR) légèrement mais sensiblement plus élevé de fractures de la hanche chez les hommes de race blanche (RR = 1,08, intervalle de confiance [IC] à 95 p. cent = 1,06 à 1,1) et les femmes de race blanche (RR = 1,17, IC à 95 p. cent = 1,13 à 1,22) âgés de plus de 65 ans habitant dans des comtés où l'eau est fluorée (n = 129) et où le pourcentage de la population recevant une eau potable fluorée (1,0 mg/L) est passé de <10 p. cent à >66 p. cent en 3 ans que dans les comtés (n = 194) où >90 p. cent de la population est desservie en eau potable non fluorée (<0,3 mg/L). Les comtés ayant commencé à fluorer l'eau moins de 5 ans avant l'étude ont présenté les taux de fractures les plus élevés, et les taux ont diminué à mesure que les périodes d'exposition des collectivités ont augmenté.[112] Une seconde étude a comparé les taux

de fractures de la hanche à Rochester, dans le Minnesota, 10 ans avant le début de la fluoration de l'eau potable, en 1960, et 10 ans après. Au total, on a signalé 651 nouveaux cas de fractures de la hanche durant cette période de 20 ans, soit 268 chez les hommes et 383 chez les femmes. La fluoration n'a pas été associée avec le risque de fracture de la hanche chez les hommes et les femmes de 50 ans et plus (RR = 0,6, IC à 95 p. cent = 0,42 à 0,85 chez les femmes; RR = 0,78, IC à 95 p. cent = 0,73 à 1,66 chez les hommes).[113]

La comparaison des taux de sortie d'hôpital entre 1984 et 1990 après une hospitalisation pour fracture de la hanche chez les personnes âgées de 65 ans entre une collectivité où l'eau était fluorée (1,0 mg/L) et deux collectivités où l'eau n'était pas fluorée (<0,3 mg/L) dans le Utah a donné des risques relatifs ajustés selon l'âge de 1,41 (IC à 95 p. cent = 1,00 à 1,81) chez les hommes (eau fluorée : n = 19; eau non fluorée : n = 32) et de 1,27 (IC à 95 p. cent = 1,08 à 1,46) chez les femmes (eau fluorée : n = 65; eau non fluorée : n = 130) dans les collectivités où l'eau était fluorée par rapport aux collectivités où l'eau n'était pas fluorée.[114] Suarez-Almazór et coll.[115] ont réalisé une étude sur les taux d'hospitalisation pour fractures de la hanche en Alberta entre 1981 et 1987 chez les hommes et les femmes (≥45 ans) d'Edmonton, où la fluoration (jusqu'à 1 mg/L) a commencé en 1967, et de Calgary, où l'eau potable contenait 0,3 mg/L de fluorure. Les hommes d'Edmonton dans les groupes d'âge ≥45 ou ≥65 ans ont présenté des taux de fractures de la hanche sensiblement plus élevés (c.-à-d. de 12 et 13 p. cent, respectivement; n = 827) que ceux des groupes d'âge correspondants de Calgary (n = 700). Cependant, on n'a pas observé de différences significatives entre les deux villes lorsque tous les groupes d'âge de femmes étaient pris en compte ou lorsque les deux sexes étaient combinés.[115]

Une méthode d'analyse plus performante a été utilisée pour étudier la fréquence de fractures chez des femmes de l'Iowa ayant vécu pendant au moins 5 ans dans une collectivité où l'eau était fluorée (1 mg/L de fluorure) ou dans une collectivité où les niveaux de fluorure étaient naturellement élevés (4 mg/L de fluorure).[93,116] Des entrevues et des examens individuels menés en 1983-1984 ont permis d'obtenir des informations détaillées sur des facteurs tels les antécédents de fractures, la consommation d'eau, l'utilisation d'œstrogènes et la densité et la masse des os. L'apport moyen estimé de fluorure attribuable aux boissons à base d'eau pour la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé a été de 72 µg/kg p.c. par jour. Pour les femmes ménopausées (de 55 à 80 ans), la fréquence de fractures au cours des dix dernières années a été sensiblement plus importante (p = 0,0001) dans la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé (57/200) que dans la collectivité où l'eau était fluorée (20/151). Toutefois, on n'a observé aucune différence significative entre les deux collectivités pour ce qui est de la fréquence de fractures chez le groupe d'âge de 20 à 35 ans (avant ménopause).[93] En se basant sur des entrevues et des examens de suivi menés 5 ans plus tard (1988-1989), on a constaté que le risque relatif (ajusté selon l'âge et la taille) pour chaque fracture dans le groupe des femmes ménopausées de la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé (31/163) par rapport à la collectivité où l'eau était fluorée (11/121) était de 2,11 (IC à 95 p. cent = 1,0-4,4). La fréquence de fractures de la hanche chez le groupe de femmes ménopausées de la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé a été de 5/163 alors qu'il a été de 0/121 pour la collectivité où l'eau était fluorée. Le risque relatif pour 5 ans (de 1983-1984 à 1988-1989) de fractures, plus particulièrement de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale, dans la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé par rapport à la collectivité où l'eau était fluorée a été de 2,7 (IC à 95 p. cent = 0,16 à 8,28) pour les groupes de femmes non ménopausées et de 2,2 (IC à 95 p. cent = 1,07 à 4,69) pour les femmes ménopausées. Les femmes non ménopausées de la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé ont subi une perte de masse du radius plus importante pendant cette période de 5 ans que les femmes du même groupe d'âge de la collectivité où l'eau était fluorée (3,6 p. cent par rapport à 2,1 p. cent; p = 0,08).[116] Cauley et coll.[117] n'ont constaté aucune association entre la durée de l'exposition et la teneur minérale des os (avec ou sans ajustement de l'âge et de la masse corporelle) ou les antécédents de fractures lors d'une étude pour laquelle ils ont obtenu des détails sur la source d'eau potable, la teneur minérale des os et les antécédents de fractures de la hanche et du poignet chez 1 878 femmes de race blanche, âgées de 65 à 93 ans, de la région de Pittsburgh, en Pennsylvanie. Moins de la moitié des femmes avaient été exposées à l'eau fluorée (1,0 mg/L); pour celles qui avaient été exposées, la durée moyenne avait été de 6 ans (plage de 0 à 38 ans).[117]

La fréquence de fractures a été examinée lors de plusieurs études de cas cliniques de personnes atteintes d'ostéoporose ayant subi un traitement à base de NaF pendant de longues périodes. Inkovaara[118] a constaté un taux de 7,5 p. cent de fractures de la hanche chez des malades gériatriques, hommes et femmes (n = 146), à qui on avait administré du NaF à 25 mg/jour (apport de fluorure estimé : 162 µg/kg p.c. par jour[39]) pendant 5 mois ou 25 mg de NaF deux fois par semaine pendant 3 mois, par rapport au taux de 3,0 p. cent chez les témoins (n = 169; p < 0,1). Inkovaara[118] a également fait des observations sur une étude complémentaire qui signalait une fréquence de fractures de la hanche de 5/16 chez des personnes atteintes d'ostéoporose (moyenne d'âge de 70 ans) ayant reçu de 40 à 80 mg/jour de NaF (apport de fluorure estimé : 260 à 520 µg/kg p.c. par jour[39]) en plus de calcium et de vitamine D pendant

4 ans par rapport à une fréquence de 0/8 chez les témoins. On a observé que des femmes ménopausées (moyenne d'âge de 67 ans) traitées pendant 18 mois à l'aide de 40 à 60 mg/jour de NaF (apport de fluorure estimé : 260 à 389 µg/kg p.c. par jour[79]) auquel on a ajouté du calcium et de la vitamine D présentaient une augmentation de la fréquence de fractures par rapport aux malades ayant reçu seulement du calcium et de la vitamine D (6/25 par rapport à 1/24; $p > 0,05$).[107] Mamelle et coll.[119] n'ont constaté aucune différence significative dans l'occurrence des fractures de la hanche entre un groupe de 257 personnes des deux sexes atteintes d'ostéoporose (moyenne d'âge de 70,1 ans) traitées à l'aide de 50 mg/jour de NaF (apport de fluorure estimé : 324 µg/kg p.c. par jour[79]), de calcium et de vitamine D pendant 2 ans et un groupe de 209 malades témoins traités avec différents régimes sans fluorure durant la même période. L'administration de 50 mg/jour de NaF combinés avec du calcium ou du calcitriol à 35 femmes (68 ans) pendant 12 ou 13 mois a résulté en une fréquence de fractures de la hanche de 5/35 alors que, chez les patients à qui on n'avait administré que du calcitriol ou un placebo, la fréquence a été de 0/43 ($p = 0,015$).[120] Lors d'une étude plus récente, des femmes de 68 ans d'âge moyen à qui on a administré 75 mg/jour de NaF (apport de fluorure estimé : 486 µg/kg p.c. par jour[79]) plus du calcium pendant 4 ans ont présenté sensiblement ($p < 0,01$) plus de fractures non vertébrales que les témoins traités seulement à l'aide de calcium. Toutefois, la différence de fréquence de fractures de la hanche entre les deux groupes n'a pas été significative.[121]

Toxicité pour la reproduction et tératogénicité

Plusieurs chercheurs ont étudié les effets de doses relativement élevées de NaF administrées dans l'eau potable ou dans l'alimentation sur la fonction de reproduction d'animaux de laboratoire. Lors d'une étude pour laquelle des souris Swiss-Webster femelles sevrées ont reçu une alimentation contenant un faible niveau de fluorure (0,1 à 0,3 ppm) et une eau potable contenant jusqu'à 200 ppm de fluorure (environ 40 mg/kg p.c. par jour provenant de l'eau potable) pendant 5 semaines avant et pendant la période de reproduction, la croissance maternelle, la survie et la production de portées ont été réduites ou entravées.[122] Une étude portant sur plusieurs générations de souris n'a montré aucune différence significative dans la fonction de reproduction de femelles ayant reçu une alimentation contenant <0,5, 2 ou 100 ppm de fluorure.[123] On n'a signalé aucune gestation ou implantation d'embryons chez des groupes de souris Swiss albinos auxquelles on avait administré par voie orale du fluorure à 5,2 ou 17,3 mg/kg p.c. par jour du 6e au 15e jour suivant l'accouplement.[124] Des lapins mâles ayant reçu du NaF à des doses de 20 ou de 40 mg/kg p.c. par jour pendant 30 jours ont présenté une diminution du poids corporel et une réduction significative de la motilité et de la numération des spermatozoïdes, ainsi que des taux de fécondité.[125] De même, des souris Swiss mâles ayant reçu du NaF à des doses de 10 ou de 20 mg/kg p.c. par jour pendant 30 jours ont présenté des malformations des spermatozoïdes, une diminution significative de la numération et de la motilité des spermatozoïdes et une baisse de la fécondité.[126] Lors d'une étude où des visons pastel mâles et femelles ont été exposés pendant 7 mois à une alimentation contenant 35 ppm de fluorure, en plus de recevoir du fluorure supplémentaire à des doses allant de 33 à 350 ppm, la survie de la progéniture des mères ayant reçu la dose de fluorure supplémentaire la plus élevée a été réduite, et le poids corporel de la progéniture des mères ayant reçu 60 et 108 ppm de fluorure a augmenté; le fluorure supplémentaire n'a eu aucune incidence sur la taille des portées et sur la durée de la gestation.[127]

On a également signalé que l'administration par voie orale (par voie orale ou dans l'eau potable) de fluorure à environ 4,5 à 200 mg/kg p.c. par jour avait divers effets nocifs sur les organes de reproduction, tels un arrêt de la spermatogénèse et une baisse du nombre de spermatozoïdes dans le canal déférent et de la densité des cils épithéliaux de l'épididyme chez les lapins,[128] une augmentation du poids de la vésicule séminale et de la prostate et une diminution de la taille des cellules épithéliales germinales des testicules et des cellules épithéliales de la queue et de la tête de l'épididyme chez les souris[129,130] et l'absence de maturation des spermatocytes ainsi qu'une dégénérescence et une nécrose des tubules séminifères chez les souris.[131]

Les études portant sur les effets de l'ingestion de fluorure sur la reproduction et la croissance menées sur des humains ont consisté en diverses études cas-témoins et écologiques qui ont examiné les associations possibles entre l'exposition à l'eau potable fluorée ou à des compléments de fluorure durant la grossesse et les effets nocifs sur la fonction de reproduction ou sur le développement du fœtus. Dans trois études cas-témoins, on n'a constaté aucune association entre l'absorption de fluorure et une augmentation des avortements spontanés,[132] des maladies congénitales du cœur[133] ou d'issues défavorables de grossesses tardives, telles que des malformations congénitales, des mortinaissances et des décès.[134] Une récente étude écologique qui a examiné l'indice synthétique de fécondité annuel (ISF) chez les femmes âgées de 10 à 49 ans dans 30 régions des États-Unis a montré que deux fois plus de régions comprenant des comtés où la concentration de fluorure dans l'eau potable était égale ou supérieure à 3 ppm ont présenté des associations négatives significatives entre l'ISF et l'exposition au fluorure comme des associations positives. Bien que les résultats régionaux d'une méta-analyse aient montré une association négative combinée ISF/exposition, les auteurs ont précisé que les mesures de l'exposition et les résultats pouvaient différer d'une

femme à une autre et que des associations positives significatives ISF/exposition dans certaines régions indiquaient la possibilité de confusion due à des facteurs inconnus.[135] Lors d'une étude clinique, on a constaté que des enfants dont les mères avaient été exposées à une eau potable fluorée et avaient reçu des suppléments de fluorure (1 mg/jour) pendant la grossesse (n = 117) étaient légèrement mais sensiblement plus lourds et plus grands à la naissance et présentaient moins de malformations congénitales que ceux dont les mères avaient consommé de l'eau fluorée mais n'avaient pas reçu de supplément (n = 375).[136]

Génotoxicité

Avec le fluorure (sous forme de NaF), on a généralement obtenu des résultats négatifs lors d'essais de mutation génique utilisant *Escherichia coli* WP2 *hcr*[137] et diverses souches de *Salmonella typhimurium*.[88,137-140] De plus, le NaF ne s'est pas révélé mutagène et n'a pas entraîné de conversion ou d'aneuploïdie chez *Saccharomyces cerevisiae* D4.[141,142] Le NaF a entraîné la « transformation morphologique » de cellules embryonnaires de hamsters syriens *in vitro*, mais uniquement à des concentrations cytotoxiques.[143-146] Le NaF et le fluorure de potassium (KF) ont augmenté la fréquence des mutations de locus génique dans des lignées cellulaires mammaliennes[147-149] et humaines cultivées.[149,150] On pense que les augmentations préférentielles dans les « petites colonies mutantes »[147,148] et les résultats négatifs obtenus avec le locus de l'ouabaïne[147] lors de ces études indiquent qu'il s'agit d'un mécanisme qui repose sur une altération chromosomique plutôt que sur des mutations ponctuelles.[39,151] De plus, les résultats négatifs observés avec le chlorure de sodium (NaCl) et le chlorure de potassium (KCl) témoins[147,148] laissent entendre que les effets génotoxiques sont dus à un effet spécifique de l'ion fluorure plutôt qu'à un effet des cations.[39] Bien que le NaF ait augmenté la synthèse d'ADN non programmée dans les cellules embryonnaires de hamsters syriens, dans les fibroblastes du prépuce de l'homme, dans les kératinocytes humains[143,152,153] et dans les hépatocytes de rats,[154] ces résultats n'ont pas été confirmés lorsqu'on a utilisé des méthodes plus rigoureuses de quantification de la synthèse réparatrice de l'ADN.[39,138,154,155]

Bien que le NaF ait généralement présenté une activité clastogène (principalement des cassures, des délétions et des brèches avec peu d'échanges) lors d'essais d'aberration chromosomique menés sur diverses lignées cellulaires mammaliennes et humaines, quelques incohérences ont été observées.[39,156-158] Des résultats atypiques ont également été signalés lors d'essais d'échange de chromatides sœurs *in vitro* sur des lymphocytes circulants humains,[138,159,160] sur des cellules d'ovaire de hamsters chinois[88,138,161] et sur des cellules embryonnaires de hamsters syriens.[143] L'exposition au NaF a augmenté la formation de micronuclei dans les fibroblastes du prépuce de l'homme[157] et dans les cellules pulmonaires de hamsters chinois.[162] En se basant sur les résultats d'essais *in vitro*, on a suggéré que la clastogénicité due au fluorure engendrait l'inhibition de la synthèse et/ou la réparation de l'ADN et que sa concentration seuil était d'environ 10 µg/L.[39]

On a montré que des concentrations élevées de NaF ou de SnF_2 dans l'alimentation entraînaient des mutations létales récessives chez les *Drosophila melanogaster* mâles.[163,164] Dans la plupart des études *in vivo* menées sur des rongeurs, l'administration par voie orale de NaF n'a pas eu d'effets significatifs sur la fréquence de l'échange de chromatides sœurs[161,165,166] ou de la cassure des brins d'ADN[85] ou sur le taux d'aberrations chromosomiques,[141,167] de micronuclei de la moelle osseuse[140,168-170] ou de spermatozoïdes anormaux.[169,171] Toutefois, la fréquence accrue de ces trois derniers effets généralement observée à la suite d'une injection intrapéritonéale de NaF[172-174] peut indiquer une toxicité différentielle en fonction de la voie d'administration.[39]

Pouvoir cancérogène

En 1990, le NTP a terminé une étude approfondie sur le pouvoir cancérogène du NaF administré dans l'eau potable (0, 25, 100 ou 175 ppm) à des rats F344/N et à des souris B6C3F, mâles et femelles.[88] On n'a pas observé d'ostéosarcomes chez les rats femelles F344/N; chez les rats mâles, la fréquence d'ostéosarcomes a été, pour les quatre groupes de dose, respectivement de 0/80, 0/51, 1/50 et 3/80. Chez les rats mâles auxquels on a administré la dose élevée, la fréquence d'ostéosarcomes n'a pas été sensiblement différente de celle du groupe témoin (p = 0,099), même si on a observé une tendance dose-réponse significative (p = 0,027). Un seul mâle ayant reçu la dose élevée a présenté un ostéosarcome sous-cutané, mais pas de tumeur osseuse primitive; quoique cette tumeur ait augmenté la signification du test des tendances (p = 0,010), la comparaison par paires avec les témoins n'a pas été significative (p = 0,057). Bien que, dans les bases de données chronologiques du NTP, la fréquence chez les rats mâles ayant reçu la dose élevée ait été sensiblement supérieure au taux moyen chez les rats mâles témoins, les chercheurs ont conclu qu'il était plus approprié d'utiliser les témoins de la même étude pour la comparaison, car des examens macroscopiques et histopathologiques plus approfondis des os et d'autres tissus ont été réalisés lors de la présente étude et parce que la teneur en fluorure des aliments standard utilisés lors des anciennes études (28 à 47 ppm) équivaut à l'apport de fluorure total des groupes ayant reçu la faible dose et la dose moyenne lors de la présente étude. Les chercheurs du NTP n'ont pas jugé que les autres tumeurs observées (néoplasmes spinocellulaires de la muqueuse buccale, néoplasmes des cellules folliculaires de la thyroïde, hépatoblastome, lymphome malin) chez les souris ou chez les rats étaient significatives. En

se basant sur les résultats de cette étude, le NTP a conclu qu'il existait des signes équivoques d'une activité cancérogène (se manifestant par une augmentation marginale des néoplasmes qui pouvait être due à l'administration de produits chimiques) du NaF chez les rats F344/N mâles, mais aucun signe d'activité cancérogène chez les rats F344/N femelles ou chez les souris B6C3F, mâles ou femelles.[88]

Lors d'un autre essai biologique sur l'action cancérogène, des rats Sprague-Dawley et des souris CD-1 ont reçu du NaF à des doses de 0, 4, 10 ou 25 mg/kg p.c. par jour dans les aliments pendant 95 à 99 semaines.[89,90] La fréquence des tumeurs osseuses (chordomes, chondromes, sarcomes fibroblastiques et ostéosarcomes) chez les rats (0/70, 0/58, 2/70 et 1/70 chez les mâles et 0/70, 2/52, 0/70 et 0/70 chez les femelles) n'a pas été statistiquement significative par rapport aux témoins. On a constaté que des ostéomes apparaissaient avec une tendance dose-réponse statistiquement significative chez les souris mâles et femelles (2/50, 0/42, 5/44 et 26/50 chez les mâles et 4/50, 10/42, 5/44 et 26/50 chez les femelles), et on a observé des augmentations statistiquement significatives chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose élevée par rapport aux témoins. Toutefois, après examen des données concernant l'ostéome, le Armed Forces Institute of Pathology des États-Unis a précisé qu'aucune des ces tumeurs n'avait évolué au-delà du stade bénin ou n'avait présenté de morphologie précancéreuse, que plusieurs avaient été multicentriques (la plupart des cancers des os primitifs sont unicentriques) et que ce type de tumeur n'était pas connu chez les humains.[175] La Food and Drug Administration des États-Unis a examiné les résultats de l'étude et a noté un certain nombre de problèmes qui ont eu des conséquences sur l'interprétation des résultats (p. ex. niveaux élevés de minéraux, d'ions et de vitamines dans les aliments et dans l'eau; détermination inappropriée des doses lors des études préliminaires; faible taux de survie pour les animaux de laboratoire et infection des souris par un rétrovirus) et a conclu que, dans les conditions de ces études, on n'avait pas observé de tumeurs malignes liées à l'exposition au fluorure dans les aliments chez les rongeurs.[8]

Depuis l'introduction de la fluoration de l'eau en Amérique du Nord dans les années cinquante, plus de 50 études épidémiologiques ont été réalisées afin d'examiner les liens possibles entre l'ingestion d'eau potable fluorée et la survenance de cancers chez les humains.[8] Parmi les plus récentes études, on trouve une analyse de la tendance temporelle par Freni et Gaylor,[176] qui ont étudié le changement de risque cumulatif du cancer des os chez les personnes âgées de 10 à 29 ans ou de 0 à 74 ans, entre 1958 et 1987, dans des régions des États-Unis, du Canada et de l'Europe où l'eau était fluorée (la concentration de fluorure dans l'eau potable alimentant au moins 50 p. cent de la population a atteint 1 mg/L au cours de l'année 1960 ou avant) par rapport à des régions où l'eau n'était pas fluorée. Le changement moyen avec le temps du risque cumulatif du cancer des os n'a pas différé de manière significative entre les régions où l'eau était fluorée et les régions où l'eau n'était pas fluorée.[176] Hoover et coll.[177] ont effectué une comparaison des comtés où l'eau était fluorée (le pourcentage de la population recevant une eau fluorée est passé de <10 p. cent à >60 p. cent en 3 ans) et des comtés témoins (<10 p. cent de la population est exposée à une eau fluorée) à partir de deux registres du National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (NCI SEER) Program (Iowa et Seattle, dans l'État de Washington) concernant la fréquence de cancers et la mortalité liée au cancer chez les personnes de race blanche. On a comparé la fréquence observée d'ostéosarcomes (91 cas), de cancers généralisés des os et des articulations (290 cas), de cancers de la cavité buccale (2 693 cas) et de cancers du rein (2 583 cas) dans les comtés où l'eau est fluorée avec la fréquence escomptée dans les comtés témoins. On n'a constaté de différence régulière chez les cas observés par rapport aux cas escomptés pour aucun type de cancer. On a observé une tendance significative ($p = 0,04$) d'augmentation du risque de cancer du rein chez les deux sexes lorsque la durée de la fluoration de l'eau passait de <5 à 15-19 ans dans la région de Seattle (le risque relatif passait de 0,9 [IC à 95 p. cent = 0,7 à 1,1] à 1,0 [IC à 95 p. cent = 0,9 à 1,2]). Toutefois, on n'a pas constaté de tendance significative lorsqu'on analysait séparément les hommes et les femmes ou lorsque les données étaient décomposées en diagnostics effectués entre 1973 et 1980 et en diagnostics effectués entre 1981 et 1987.[177,178]

Un examen de l'ensemble des données du NCI SEER a montré que, pour tous les âges confondus, la fréquence d'ostéosarcomes avait augmenté de 18 p. cent chez les hommes et diminué de 11 p. cent chez les femmes pour les deux périodes précédentes. Pour les hommes de <20 ans dans les collectivités où l'eau était fluorée, le taux d'ostéosarcomes a augmenté de 53 p. cent entre 1973 et 1980 (88 cas) et entre 1980 et 1987 (100 cas), mais des analyses ultérieures ont montré que cette augmentation n'était pas liée à la durée de la fluoration de l'eau.[177,178] De plus, Hoover et coll.[177,178] ont récemment analysé les informations concernant plus de 2,3 millions de décès dus au cancer survenus aux États-Unis entre 1950 et 1985 et ils n'ont pas constaté d'association cohérente entre l'exposition à l'eau potable fluorée (c.-à-d. dans les comtés urbanisés en 1980 à >50 p. cent où la proportion de la population ayant été desservie en eau contenant >0,3 ppm de fluorure est passée de <10 à >66 p. cent en 3 ans) et les décès dus à tous les types de cancer.

Ces études épidémiologiques sont de type corrélation écologique ou géographique, qui présentent un certain nombre de faiblesses, telles des variations de

l'apport de fluorure, des différences géographiques affectant des facteurs variables qui jouent un rôle dans la fréquence du cancer, la migration entre les régions et la variation de la qualité des données concernant la mortalité et la morbidité.[8,39,109] Bien qu'on s'accorde généralement à dire que les études écologiques ne peuvent pas fournir de preuves concluantes concernant la causalité, le Department of Health and Human Services des États-Unis a constaté que la plupart des épidémiologistes jugent que les études de corrélation géographique sont précieuses pour indiquer la probabilité que des liens positifs existent ou n'existent pas ou pour démontrer la plausibilité des hypothèses.[8] Un grand nombre de ces études ont été examinées par trois grands groupes de travail (c.-à-d. le British Working Party on the Fluoridation of Water and Cancer, le Centre international de recherche sur le cancer et le National Academy of Sciences des États-Unis), qui ont tous conclu que les données disponibles ne permettaient de déceler aucune association cohérente entre la consommation d'eau potable fluorée et le risque de mortalité ou de morbidité liées au cancer.[109,179,180]

Effets sur les dents

La fluorose dentaire est une hypominéralisation permanente de l'émail dentaire due à une perturbation du développement des dents causée par le fluorure.[181-184] Sous les formes les plus bénignes, seule la couche superficielle de l'émail est touchée et des lignes blanches diffuses apparaissent sur la dent.[182] Lorsque la sévérité augmente, les couches les plus profondes sont touchées et la porosité devient plus importante, ce qui donne aux dents un aspect blanc crayeux.[175,182] Par la suite, la mastication et d'autres facteurs usent la surface de l'émail, produisant de petits creux qui peuvent être colorés par divers ingrédients alimentaires.[182]

En général, les formes légères de la fluorose dentaire n'altèrent pas la fonction dentaire et sont considérées comme des problèmes de nature esthétique plutôt que de santé,[8] bien qu'une érosion importante de l'émail puisse provoquer un mal de dent et une diminution de la capacité de mastication et nécessiter le recours à des procédures de restauration complexes.[175]

Des études épidémiologiques menées sur différents groupes d'âge d'enfants exposés à différentes concentrations de fluorure dans l'eau potable ont montré que la période de développement de l'émail la plus sensible pour l'apparition de la fluorose dentaire était le dernier stade de maturation plutôt que le stade précoce de sécrétion.[181] Étant donné que les formes légères de fluorose dentaire sont celles que l'on rencontre le plus fréquemment en Amérique du Nord,[185] on pense que les dents antérieures, particulièrement les incisives centrales maxillaires (ICM), sont les plus importantes pour évaluer le risque de fluorose dentaire.[181,175,186] Une analyse menée sur de petits groupes d'enfants d'écoles de Hong Kong avant et après réduction de la concentration de fluorure dans le réseau d'eau potable de la collectivité a conclu qu'il existait un risque minimal pour les ICM avant l'âge de 18 mois, mais que le risque était maximal entre 22 et 26 mois.[187] Une fois que le développement des dents est terminé (c.-à-d. à 5 ou 6 ans pour les ICM), le risque de fluorose dentaire disparaît.[32,186,187]

Un groupe consultatif d'examen formé de chercheurs sur la santé dentaire a récemment étudié les données disponibles sur la relation entre l'apport quotidien total de fluorure et la prévalence de caries dentaires et de fluorose dentaire chez les enfants.[188] Les données examinées allaient d'études réalisées par Dean et coll.,[189,190] dans les années quarante sur des enfants âgés de 12 à 14 ans de 21 collectivités des États-Unis où ils avaient résidé toute leur vie et où l'eau potable contenait naturellement du fluorure, à des études plus récentes réalisées sur des enfants de différents âges de collectivités du Canada, des États-Unis, d'Australie et d'autres pays où l'eau était fluorée ou non fluorée.[191,192] On a déterminé que les études décisives pour définir la relation dose-réponse entre l'apport quotidien total de fluorure et les caries et la fluorose dentaire étaient celles de Dean et coll.,[189,190] en y ajoutant les données compilées en 1958 sur des enfants âgés 12 à 14 ans de 20 collectivités des État-Unis.[193] Le groupe a conclu que ces anciennes études dose-réponse étaient plus applicables que les études récentes car, dans ces dernières, les plages d'âge des enfants, en raison de leurs variations, fournissent relativement peu de données sur la prévalence de la fluorose et de la carie dentaire dans les collectivités où les concentrations de fluorure dans l'eau potable sont inférieures à 1,0 ppm; de plus, la plupart de ces études ne prennent pas en compte l'effet de confusion des sources de fluorure qui n'existaient pas dans les années quarante (p. ex. pâte dentifrice, rince-bouche, gels).[188]

En ce qui concerne la fréquence de la fluorose dentaire, l'analyse des premières données de Dean et coll.[189,190] a montré que les enfants des années quarante qui consommaient une eau potable contenant ≤ 1,6 ppm de fluorure ont présenté de faibles taux de fluorose dentaire très légère (22 p. cent) et légère (4 p. cent), mais pas de fluorose dentaire moyenne ou sévère. On peut se baser sur l'apport quotidien total de fluorure chez ces enfants (c.-à-d. provenant de l'air, du sol, des aliments et de l'eau) pour représenter l'apport quotidien maximal de fluorure qui ne provoquera vraisemblablement pas de fluorose dentaire moyenne à sévère.

L'apport quotidien maximal de fluorure peut être estimé à partir des données récentes (tableau 1) si l'on présume que l'apport quotidien de fluorure provenant de l'air, du sol et des aliments n'a pas changé de manière significative depuis les années quarante et que la consommation quotidienne d'eau potable (c.-à-d. le nombre

de litres par jour) est restée relativement constante.* Si l'on utilise le groupe d'âge de 7 mois à 4 ans (tableau 1) comme substitut pour la période de risque de fluorose dentaire le plus élevé (22 à 26 mois), l'apport quotidien maximal de fluorure estimé est la somme des apports quotidiens maximaux provenant de l'air (0,01 µg/kg p.c. par jour), du sol (1,19 µg/kg p.c. par jour), des aliments (22,3 µg/kg p.c. par jour) et de l'eau potable (0,8 L/jour × 1,6 mg/L[189,190] ÷13 kg p.c. = 98,5 µg/kg p.c. par jour), ce qui donne 122 µg/kg p.c. par jour.

La carie dentaire résulte de la dissolution localisée de l'émail dentaire causée par des acides produits par des dépôts bactériens (plaque). On pense que la période de vulnérabilité maximale à la carie s'étend du moment où les dents commencent à émerger à l'éruption totale de la dentition temporaire et permanente.[195] Dans un premier temps, on a pensé que la capacité du fluorure à prévenir la formation de la carie cliniquement détectable était principalement due à son incorporation avant éruption des dents, engendrant une meilleure stabilité du cristal et une diminution de la solubilité de l'émail.[196,197] On a également montré que le fluorure empêchait la production d'acide liée à la plaque bactérienne.[198] Toutefois, les rapports d'études cliniques sur la fluoration de l'eau et sur les effets du fluorure sur la minéralisation indiquent que le principal effet anticarieux du fluorure se produit après éruption de la dentition, en empêchant la déminéralisation et en augmentant la reminéralisation des lésions liées à la carie.[195,197] Ce mécanisme est en accord avec le fait qu'on ait observé beaucoup moins de caries et de plombages superficiels chez les adultes ayant été exposés à une eau potable fluorée entre 15 et 34 ans[198] et des taux de lésions coronaires et radiculaires sensiblement plus faibles chez les adultes âgés de >65 ans résidant dans des collectivités où l'eau a été fluorée pendant au moins 30 à 40 ans par rapport aux résidents permanents des collectivités où l'eau n'était pas fluorée.[199]

Les données dose-réponse de Dean et coll.[189,190] et de Eklund et Striffler[193] présentent une légère baisse de la fréquence de caries dentaires chez les enfants âgés de 12 à 14 ans quand les concentrations de fluorure dans l'eau potable passent de 0,8 à 1,2 ppm par rapport aux diminutions beaucoup plus importantes observées pour les concentrations de fluorure inférieures à 0,8 ppm. Cette diminution dans les pentes des courbes dose-réponse et le fait que Dean et coll.[189,190] n'aient examiné que la survenance des formes très légères à légères de fluorose dentaire à des concentrations allant de 0,8 à 1,2 ppm ont conduit le groupe consultatif d'examen[188] à sélectionner cette plage comme plage optimale de concentrations de fluorure. Le groupe a conclu qu'au moment de l'étude de Dean et coll.,[189,190] les enfants qui consommaient une eau potable contenant 0,8 à 1,2 ppm de fluorure en plus des apports de fluorure provenant de l'air, des aliments et du sol recevaient un apport quotidien de fluorure optimal pour la prévention de la carie dentaire.[188] Toutefois, étant donné que le fluorure prévient la carie dentaire par des mécanismes précédant et suivant l'éruption de la dentition[195-197] chez les enfants et les adultes,[198,199] il est probable qu'il existe une plage relativement large des apports quotidiens de fluorure optimaux, suivant le groupe d'âge examiné.

Classification et évaluation

Les études épidémiologiques existantes ne montrent pas d'association entre la mortalité ou la morbidité liées au cancer et la consommation d'eau potable fluorée. Toutefois, comme presque toutes ces études sont de type corrélation écologique ou géographique, leurs limites les empêchent de fournir une preuve concluante de l'existence ou non d'une relation exposition-réponse. Cependant, les études écologiques peuvent être utiles pour tester la valeur pratique des hypothèses, et plusieurs rapports ont indiqué que la constance de ces études à ne montrer aucune association positive entre l'exposition à l'eau potable fluorée et la mortalité ou la morbidité liées au cancer peut donner une certaine confiance dans leurs résultats.

Un essai biologique approfondi commandé par le NTP[89] a fourni une certaine preuve du pouvoir cancérogène du fluorure, basée sur l'observation d'une tendance dose-réponse significative pour l'apparition d'ostéosarcomes chez des rats mâles F344/N ayant consommé une eau potable contenant 25 à 175 ppm de NaF. Toutefois, la comparaison par paire de la fréquence d'ostéosarcomes chez les mâles ayant reçu la dose élevée par rapport aux témoins n'a pas été significative, et on n'a pas observé de tendance dose-réponse pour l'apparition d'ostéosarcomes chez les rats mâles ou femelles et chez les souris B6C3F$_1$ femelles exposés aux mêmes concentrations de fluorure dans l'eau potable. Un essai biologique sur l'action cancérogène lors de laquelle des rats Sprague-Dawley et des souris CD-1 mâles et femelles ont reçu du NaF à des doses de 4 à 25 mg/kg p.c. par jour dans l'alimentation a montré qu'il n'existait pas de relation dose-réponse statistiquement significative pour

* L'approche adoptée pour le calcul de l'apport quotidien maximal de fluorure est une modification de l'approche décrite par le groupe consultatif d'examen dans la référence 188. Les estimations de l'apport quotidien de fluorure provenant de l'air et du sol et de la consommation quotidienne d'eau potable des enfants canadiens dans les années quarante n'étaient pas précisées. La seule estimation disponible de l'apport quotidien de fluorure provenant des aliments pour les enfants des années quarante[194] n'a pas été utilisée pour la détermination de l'apport quotidien maximal de fluorure car elle reposait sur des nombres de calories standard, sur des estimations de la valeur énergétique des aliments et des plages de concentration de fluorure dans les aliments plutôt que sur des enquêtes mémoires sur la nutrition et sur l'analyse de la teneur en fluorure des groupes d'aliments spécifiques consommés.

les ostéosarcomes chez les deux sexes des deux espèces.[89,90] Cependant, des rapports récents ont indiqué que ce second essai biologique présentait plusieurs limites, en particulier les niveaux élevés de minéraux, d'ions et de vitamines dans l'alimentation et dans l'eau potable, le faible taux de survie, qui a conduit à un arrêt prématuré de l'étude, et l'infection des souris par un rétrovirus.

Le NaF peut induire des effets clastogènes dans les cellules mammaliennes *in vitro*, des mutations chez *D. melanogaster in vivo* et des effets clastogènes et autres effets génotoxiques lorsqu'il est administré à des rongeurs par injection intrapéritonéale. Toutefois, le fluorure n'a généralement pas augmenté les aberrations chromosomiques, la formation de micronuclei, l'échange de chromatides sœurs ou les cassures des brins d'ADN lorsqu'on l'administrait par voie orale à des rongeurs. On a laissé entendre que la génotoxicité induite par le fluorure était due à une inhibition de la synthèse des protéines essentielles pour la synthèse/réparation de l'ADN plutôt qu'à une interaction directe entre le fluorure et l'ADN.

À la suite d'une étude approfondie des données disponibles sur l'action cancérogène et sur la génotoxicité du fluorure inorganique, l'évaluation du fluorure inorganique en tant que substance d'intérêt prioritaire dans le cadre de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) a conclu que, bien qu'il existe des signes d'une action cancérogène du fluorure inorganique, les données disponibles (c.-à-d. les données de laboratoire et les données épidémiologiques) n'étaient pas concluantes.[39] En se basant sur cette conclusion et sur les principes et les approches de calcul des concentrations maximales acceptables (CMA) pour les produits chimiques dans l'eau potable au Canada, on a déterminé que l'apport quotidien tolérable (AQT) pour le fluorure devrait être calculé en divisant par un facteur d'incertitude approprié la NOAEL (la plus faible dose sans effet nocif observé), la LOAEL (la plus faible dose avec effet nocif observé) ou autre niveau d'effet approprié pour un effet non néoplasique significatif.

En raison de la disponibilité de données d'études effectuées sur les humains et en raison des différences selon les espèces (notamment chez les rats) dans la réponse à l'exposition au fluorure, l'évaluation de la LCPE a mis l'accent sur les études effectuées sur les humains pour la détermination d'un niveau d'apport quotidien au-delà duquel des effets nocifs non néoplasiques sont susceptibles de survenir.[4] L'évaluation par la LCPE des données concernant les effets sur la santé du fluorure inorganique a conclu qu'il était probable que les effets potentiellement nocifs associés à la fluorose squelettique soient observés à des apports de fluorure dépassant 200 µg/kg p.c. par jour.[39] Une partie des preuves à l'appui de ce niveau d'apport provenaient de quelques études de cas de fluorose squelettique déformante apparue à la suite de l'ingestion de 215 à 285 µg/kg p.c. par jour et de l'observation de la phase I de la fluorose squelettique chez des personnes atteintes d'ostéoporose traitées à l'aide de fluorure à des doses allant de 260 à 389 µg/kg p.c. par jour. On a également signalé que les personnes atteintes d'ostéoporose présentaient une faible augmentation de la fréquence des fractures de la hanche à la suite d'un traitement à l'aide de doses de fluorure supérieures ou égales à environ 260 µg/kg p.c. par jour. De plus, le niveau d'effet de 200 µg/kg p.c. par jour est compris dans la plage des apports quotidiens dont on prévoit (selon la modélisation) qu'il entraînera des concentrations de fluorure dans les os associées à des effets nocifs sur le squelette chez les humains.[4]

Un groupe consultatif d'examen composé de chercheurs sur la santé dentaire a récemment examiné les données disponibles sur la relation entre l'apport quotidien de fluorure durant l'enfance et l'apparition de la fluorose dentaire. En se basant sur les conclusions de cet examen[188] et sur les données concernant la période de risque maximal de fluorose dentaire pour les dents antérieures permanentes, on a estimé qu'il était improbable qu'un apport quotidien de fluorure inférieur ou égal à 122 µg/kg p.c. par jour pour les enfants de 22 à 26 mois (c.-à-d. pour la période de risque maximal) entraîne une fluorose dentaire des dents antérieures permanentes modérée à sévère.

On juge que l'AQT de fluorure est de 122 µg/kg p.c. par jour (0,122 mg/kg p.c. par jour), l'apport quotidien de fluorure pour lequel il est improbable qu'une fluorose dentaire modérée ou sévère apparaisse chez les enfants âgés de 22 à 26 mois. On n'a appliqué aucun facteur d'incertitude au calcul de l'AQT, car le niveau de l'apport quotidien est basé sur les études menées sur le groupe d'âge le plus vulnérable chez les humains. Bien qu'il existe une certaine controverse lorsqu'il s'agit de déterminer si les formes les plus sévères de la fluorose dentaire représentent un effet esthétique ou un effet sur la santé, un nombre limité d'études ont montré que les non-spécialistes peuvent détecter la fluorose dentaire et que les cliniciens et les non-spécialistes jugent que les formes les plus sévères sont socialement embarrassantes pour les enfants qui en sont atteints.[200-202] Étant donné que l'AQT est inférieur de 40 p. cent au niveau d'effet de 200 µg/kg p.c. par jour pour la fluorose squelettique, il est improbable que les apports quotidiens de fluorure inférieurs ou égaux à l'AQT entraînent des effets nocifs associés à la fluorose squelettique.

Justification

On a pu calculer une CMA pour le fluorure à partir de l'AQT comme suit :

$$\text{CMA} = \frac{0{,}122 \text{ mg/kg p. c. par jour} \times 13 \text{ kg p. c.} \times 0{,}50}{0{,}8 \text{ L/jour}} \approx 1{,}0 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,122 mg/kg p.c. par jour est l'AQT, tel que décrit ci-dessus,

- 13 kg p.c. est le poids corporel moyen d'un enfant du groupe d'âge de 7 mois à 4 ans (groupe d'âge, d'après l'évaluation de la LCPE, qui représente la période de risque maximal pour la fluorose dentaire),[40]
- 0,50 est la proportion moyenne de l'apport quotidien total de fluorure attribuée à l'eau potable pour un enfant du groupe d'âge de 7 mois à 4 ans résidant dans une collectivité canadienne où l'eau est fluorée (tableau 1)
- 0,8 L/jour est la consommation quotidienne moyenne d'eau d'un enfant du groupe d'âge de 7 mois à 4 ans.[40]

Après examen de la recommandation proposée pour la qualité de l'eau potable, le Sous-comité fédéral-provincial sur l'eau potable a approuvé l'approche utilisée pour le calcul de l'AQT et pour celui de la CMA proposée. Néanmoins, les membres du sous-comité ont exprimé deux grandes réserves concernant la CMA proposée : l'ancienneté des études utilisées pour évaluer les apports quotidiens de fluorure provenant de diverses sources et l'apparente absence de bienfaits réels pour la santé d'une réduction à 1,0 mg/L de la CMA actuelle de 1,5 mg/L.*

Étant donné que la plupart des études utilisées pour évaluer l'apport quotidien de fluorure ont été réalisées entre 1970 et 1990, le sous-comité s'est demandé si ces études reflétaient les tendances actuelles concernant l'apport de fluorure chez les enfants canadiens, particulièrement pour les apports provenant de sources autres que l'eau potable (p. ex. l'ingestion de pâte dentifrice). Au début des années quatre-vingt dix, les chercheurs sur la santé dentaire ont commencé à préconiser des mesures de réduction de l'apport de fluorure lié à l'absorption de pâte dentifrice chez les enfants, telles la surveillance par des adultes lors du brossage des dents, l'utilisation d'une très petite quantité de pâte dentifrice, de manière à décourager la déglutition de la pâte dentifrice, etc.[38] Il se peut que ces recommandations aient déjà réduit l'apport quotidien de fluorure chez de nombreux enfants canadiens en dessous des niveaux estimés utilisés pour le calcul de la CMA proposée.

Une réduction de la CMA de 1,5 mg/L à 1,0 mg/L ne devrait pas diminuer de manière significative le risque des effets sur la santé associés au fluorure. Même pour les collectivités où la concentration de fluorure dans l'eau potable est de 1,5 mg/L, on estime que l'apport quotidien total de fluorure est inférieur au niveau d'effet de la fluorose squelettique, qui est de 200 µg/kg p.c. par jour. En l'absence d'une réduction significative du risque pour la santé, le sous-comité a conclu que l'augmentation des coûts de traitement d'eau qui toucheraient les collectivités et les puits privés ne satisfaisant pas à une recommandation plus basse seraient excessifs.

Par conséquent, le sous-comité a recommandé que la CMA pour le fluorure soit maintenue à 1,5 mg/L. Le sous-comité a également encouragé les efforts pour contrôler l'apport de fluorure de sources telles que l'absorption de pâte dentifrice, et les efforts pour obtenir des estimations plus récentes de l'apport quotidien de fluorure au Canada. Bien qu'un approvisionnement en eau potable contenant du fluorure à des concentrations supérieures à la CMA ne représente pas nécessairement un risque pour la santé humaine, un risque de fluorose dentaire modérée à sévère pourrait sérieusement nuire à l'acceptation de l'eau de distribution par le consommateur, ce qui devrait être évité.

Quoique découverts il y a plus de 50 ans, les effets de prévention de la carie dus à l'eau potable fluorée sont encore manifestes dans les études récentes dans les collectivités où l'eau est fluorée par rapport à celles où l'eau n'est pas fluorée. Les effets de prévention de la carie se manifestent principalement par un mécanisme qui se déclenche après l'éruption des dents et ont été constatés non seulement chez les enfants, mais également chez les adultes. Si l'efficacité de la fluoration de l'eau a peut-être diminué avec le temps, cela est attribuable à d'autres sources de fluorure (p. ex. pâte dentifrice et autres produits dentaires fluorés) qui, depuis que les recherches sur la fluoration de l'eau ont commencé, sont devenues disponibles aussi bien dans les collectivités où l'eau est fluorée que dans celles où l'eau n'est pas fluorée. De nombreuses associations sur la santé dentaire et sur la santé publique et des chercheurs sur la santé dentaire estiment que la fluoration de l'eau est une méthode fondamentale pour la prévention de la carie, disponible pour tous les services d'eau publics, quel que soit le statut socio-économique ou le niveau de soins dentaires.

S'il est souhaitable de fluorer l'eau de distribution dans le cadre des mesures de santé publique pour la prévention de la carie dentaire, une concentration de fluorure optimale de 0,8 à 1,0 mg/L devrait cependant être maintenue. La consommation d'eau potable contenant 0,8 à 1,0 mg/L de fluorure combinée aux apports quotidiens moyens de fluorure provenant d'autres sources auxquelles les consommateurs canadiens sont généralement exposés devrait procurer à tous les groupes d'âge les effets positifs du fluorure pour les dents. Le sous-comité a choisi cette plage de concentration optimale en prenant en considération la CMA et les recommandations du groupe consultatif d'examen concernant les concentrations optimales de fluorure.

Les données du tableau 1 montrent que, chez certains enfants qui consomment une eau potable contenant 0,8 à 1,0 mg/L de fluorure, il se peut que les apports quotidiens totaux de fluorure dépassent l'AQT. Cependant, en recommandant cette plage de concentration optimale, le sous-comité a tenu compte de préoccupations semblables à celles qui ont conduit au rejet de la CMA

* La sixième édition des *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* donne une CMA de 1,5 mg/L pour le fluorure.[37] Cette CMA a été établie en 1978.[39]

proposée : les estimations disponibles de l'apport quotidien total de fluorure chez les enfants canadiens peuvent ne pas correspondre aux schémas d'apport actuels en raison de récentes initiatives destinées à contrôler l'apport de fluorure provenant de l'absorption de pâte dentifrice; la sélection d'une plus petite plage de concentration optimale ne diminuerait pas de manière significative le risque d'effets sur la santé liés au fluorure, mais réduirait les effets bénéfiques de l'eau potable fluorée.

L'apport quotidien provenant d'une eau potable qui contient du fluorure à un niveau inférieur ou égal à la CMA, combiné à la moyenne des apports quotidiens de fluorure provenant de l'air, du sol, des aliments et de la pâte dentifrice, ne devrait pas entraîner les effets nocifs associés à la fluorose squelettique. Cependant, l'évaluation de la LCPE a comparé les apports quotidiens estimés à ceux auxquels on pense qu'une personne peut être exposée quotidiennement à vie sans qu'apparaissent des effets non néoplasiques nocifs et elle a constaté que ces apports quotidiens moyens étaient inférieurs d'au moins 20 p. cent au niveau où on prévoit l'apparition d'effets nocifs pour le squelette.[4] Étant donné cette petite différence, l'évaluation de la LCPE a recommandé que l'exposition de la population canadienne aux fluorures inorganiques continue de faire l'objet d'une étroite surveillance.[4]

En appliquant les valeurs de référence pour le groupe d'âge de 20 ans et plus (c.-à-d. le poids corporel, l'attribution proportionnelle de l'eau potable à l'apport quotidien de fluorure, la consommation quotidienne d'eau)* au niveau d'effet de la fluorose squelettique, qui est de 200 µg/kg p.c. par jour, on peut calculer une concentration de référence de 3,7 mg/L. Cette concentration de référence ne devrait en aucun cas annuler ou remplacer la CMA, mais elle pourrait servir de référence pour aborder la question des préoccupations possibles concernant la relation entre l'apport de fluorure provenant de l'eau potable et l'apparition de la fluorose squelettique.

Références bibliographiques

1. Cotton, F.A. et Wilkinson, G. Advanced inorganic chemistry. John Wiley & Sons, New York, NY. p. 546 (1988).

2. Mackay, K.M. et Mackay, R.A. Introduction to modern inorganic chemistry. 4e édition. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ. p. 339 (1989).

3. Association canadienne de santé publique. Fluoride in the environment. Chapitre 3 dans : Criteria document in support of a drinking water standard for fluoride. Rapport final. Ottawa (1979).

4. Environnement Canada et Santé Canada. Fluorures inorganiques. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. No En 40-215/32F au catalogue ASC, Approvisionnements et Services Canada, Ottawa (1993).

5. Budavari, S. (dir. de publ.). The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11e édition. Merck & Co., Rahway, NJ. p. 8565 (1989).

6. Reeves, T.G. Water fluoridation. Chapitre 15 dans : Water quality and treatment. 4e édition. F.W. Pontius (dir. de publ.). McGraw-Hill, New York, NY (1990).

7. Ripa, L.W. Fluorures. Chapitre 6 dans : La dentisterie préventive. 2e édition. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (1988).

8. Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs. Review of fluoride benefits and risks. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, février (1991).

9. Symonds, R.B., Rose, W.I. et Reed, M.H. Contribution of Cl- and F-bearing gases to the atmosphere by volcanoes. Nature, 334: 415-418 (1988), cité à la référence 4.

10. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine (F). ATSDR/TP-91/17, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, avril (1993).

11. Organisation mondiale de la santé. Fluorine and fluorides. Environmental Health Criteria 36, International Programme on Chemical Safety, Genève (1984).

12. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, territoire du Yukon. Chemical water analysis relative to surface and drinking waters in the Yukon Territory from the year 1986 to 1989. Communiqué par G.W. Allen, Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale des services médicaux (1989), cité à la référence 39.

13. Environnement Canada (Région de l'Atlantique). Federal-provincial toxic chemical survey of municipal drinking water sources. Data summary report. Province de l'Île-du-Prince-Édouard 1986-1988. Rapport IWD-AR-WQB-89-156, Direction de la qualité des eaux, Direction générale des eaux intérieures, Environnement Canada, Moncton, NB (1989), cité à la référence 39.

14. Greater Vancouver Regional Water District. 1989 summary of chemical and physical analysis for the Seymour, Capilano and Coquitlam water supplies. Communiqué par G.T. Marsh, Burnaby, C.-B. (1990), cité à la référence 39.

15. Droste, R.L. Fluoridation in Canada as of December 31, 1986. Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale de la protection de la santé, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa, juin (1987).

16. Ministère de l'Environnement du Québec. Communication personnelle de S. Théberge concernant les municipalités du Québec qui fluorent l'eau potable ainsi que les niveaux de fluorure relevés en janvier 1989 (1990), citée à la référence 39.

17. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. 1989. Drinking Water Surveillance Program (DWSP) results of fluoride in raw and treated waters. Listage communiqué par P. Lachmaniuk, Direction des ressources en eau (1990), cité à la référence 39.

18. Alberta Environment. Fluoride summary 1989 — Composite community data. Listage communiqué par G.P. Halina, Municipal Branch, Standards and Approvals Division, Environmental Protection Services (1990), cité à la référence 39.

19. Dabeka, R.W. et McKenzie, A.D. Communication personnelle (1993), citée à la référence 39.

* Pour le groupe d'âge de 20 ans et plus, on a présumé que le poids corporel moyen était de 70 kg,[4] que la proportion de l'apport quotidien total attribuée à l'eau potable était de 0,40 mg/L (tableau 1) et que la consommation d'eau quotidienne moyenne était de 1,5 L.[4]

20. Taves, D.R. Dietary intake of fluoride ashed (total fluoride) v. unashed (inorganic fluoride) analysis of individual foods. Br. J. Nutr., 49: 295-301 (1983), cité à la référence 39.

21. Dabeka, R.W., Conacher, B.S., Salminen, J., Nixon, G.R., Riedel, G., Crocker, R. et Dubé, G. Survey of bottled drinking water sold in Canada. Part I. Lead, cadmium, arsenic, aluminum, and fluoride. J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int., 75: 949-953 (1992).

22. Marier, J.R. Intakes of magnesium and fluoride, and some systemic effects. Proc. Finn. Dent. Soc., 87: 581-594 (1991), cité à la référence 39.

23. Schamschula, R.G., Un, P.S., Sugar, E. et Duppenthaler, J.L. The fluoride content of selected foods in relation to the fluoride concentration of water. Acta Physiol. Hung., 72: 217-227 (1988), cité à la référence 39.

24. Kumpulainen, J. et Koivistoinen, P. Fluorine in foods. Residue Rev., 68: 37-57 (1977), cité à la référence 39.

25. McKnight-Hanes, M.C., Leverett, D.H., Adair, S.M. et Shields, C.P. Fluoride content of infant formulas: soy-based formulas as potential factor in dental fluorosis. Pediatr. Dent., 10: 189-194 (1988), cité à la référence 39.

26. Dabeka, R.W., Karpinski, K.F., McKenzie, A.D. et Bajdik, C.D. Survey of lead, cadmium and fluoride in human milk and correlation of levels with environmental and food factors. Food Chem. Toxicol., 24: 913-921 (1986), cité à la référence 39.

27. McGrath, T.M. Assessment of fluoride exposure in populations residing close to fluoride emitting brick plants. Direction des études et services spéciaux, ministère du Travail de l'Ontario, Toronto (1983), cité à la référence 39.

28. Sidhu, S.S. Fluoride deposition through precipitation and leaf litter in a boreal forest in the vicinity of a phosphorus plant. Sci. Total Environ., 23: 205-214 (1982), cité à la référence 39.

29. Schuppli, P.A. Total fluorine in CSSC reference soil samples. Can. J. Soil Sci., 65: 605-607 (1985), cité à la référence 39.

30. Newbrun, E. Current regulations and recommendations concerning water fluoridation, fluoride supplements, and topical fluoride agents. J. Dent. Res., 71: 1255-1265 (1992).

31. Stookey, G.K. Review of benefits vs. fluorosis risk of self-applied topical fluorides (dentrifices, mouthrinses, gels). Communication présentée dans le cadre du Canadian Workshop on the Evaluation of Current Recommendations Concerning Fluorides, Toronto, 9-11 avril (1992).

32. Stookey, G.K. Review of fluorosis risk of self-applied topical fluorides — dentrifice, mouthrinses, and gels. Community Dent. Oral Epidemiol., 22(3): 181-186 (1994).

33. Burgess, R.C. Fluoride ingestion from dental products. Dans : Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Rapport préparé pour le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social (contrat de recherche n° 3726) (1993).

34. Beltran, E.D. et Szpunar, S.M. Fluoride in toothpaste for children: suggestions for change. Pediatr. Dent., 3: 185-188 (1988), cité à la référence 33.

35. Levy, S.M. A review of fluoride intake from fluoride dentrifice. J. Dent. Child., 60: 115-124 (1993).

36. Clark, D.C. Appropriate uses of fluorides for children: guidelines from the Canadian Workshop on the Evaluation of Current Recommendations Concerning Fluorides. J. Assoc. méd. can., 149(12): 1787-1793 (1993). (Résumé, conclusion et recommandations en français.)

37. Société canadienne de pédiatrie, Nutrition Committee. Fluoride supplementation. Position adoptée par la Société canadienne de pédiatrie : N 86-01. Ottawa (1986).

38. McFarlane, D.J. (ancien conseiller principal en dentisterie, ministère de la Santé de l'Ontario). Communication personnelle (1993), citée à la référence 33.

39. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Inorganic fluorides. Pièces à l'appui inédites, sections liées à la santé, pour le rapport d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire (1993).

40. Santé Canada. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement.* L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. N° En 40-215/41F au catalogue ASC, Approvisionnements et Services Canada, Ottawa (1994).

41. Whitford, G.M., Allman, D.W. et Shahed, A.R. Topical fluorides: effects on physiologic and biochemical process. J. Dent. Res., 66: 1072-1078 (1987), cité à la référence 33.

42. Greenberg, A.E., Clesceri, L.S. et Eaton, A.D. (dir. de publ.). Standard methods for the examination of water and wastewater. 18e édition. American Public Health Association, American Water Works Association and Water Environment Federation, Washington, DC (1992).

43. Leung, D.C.W. et Hrudey, S.E. Removal of fluorides from water supplies. Report prepared for Standards and Approvals Division, Municipal Engineering Branch, Alberta Environment, juillet (1985).

44. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. Principes et techniques de traitement de l'eau. Manuel de production d'eau potable. Préparé par la Direction générale de la protection de la santé, Direction de l'hygiène du milieu, et imprimé par l'Association canadienne des eaux potables et usées, Ottawa (1994).

45. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. De-fluoridation of potable water. Rapport inédit, Direction des ressources en eau, Toronto (1992).

46. Tillman, G.M. Water fluoridation. Operator's guide series. Lewis Publishers, Boca Raton, FL (1993).

47. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Apports nutritionnels recommandés pour les Canadiens. Direction de la protection de la santé, Ottawa (1983).

48. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Recommandations sur la nutrition. Rapport du Comité de révision scientifique. Approvisionnements et Services Canada, Ottawa. p. 160 (1990).

49. U.S. National Research Council, Food and Nutrition Board. Recommended dietary allowances. 10e édition. National Academy Press, Washington, DC (1989), cité à la référence 181.

50. Ekstrand, J. Pharmacokinetic aspects of topical fluorides. J. Dent. Res., 66: 1061-1065 (1987), cité à la référence 39.

51. Ekstrand, J. et Ehrnebo, M. Influence of milk products on fluoride bioavailability in man. Eur. J. Clin. Pharmacol., 16: 211-215 (1979), cité à la référence 39.

52. Sato, T., Yoshitake, K. et Hitomi, G. Mechanisms of fluoride absorption from the gastrointestinal tract in rats. Fluoride Res. 1985; Stud. Environ. Sci., 27: 325-332 (1986), cité à la référence 39.

53. Messer, H.H., Nopakum, J. et Rudney, J.D. Influence of pH on intestinal fluoride transport *in vitro*. J. Dent. Assoc. Thai., 39: 226-232 (1989), cité à la référence 39.

54. U.S. Environmental Protection Agency. Drinking water criteria document on fluoride. Contrat n° 68-03-3279, Office on Drinking Water, Cincinnati, OH (1985).

55. Spencer, H., Kramer, L., Norris, C. et Wiatrowski, E. Effect of aluminum hydroxide on fluoride metabolism. Clin. Pharmacol. Ther., 28: 529-535 (1980), cité à la référence 39.

56. Carlson, C., Armstrong, W. et Singer, L. Distribution and excretion of radiofluoride in the human. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104: 235-239 (1960), cité à la référence 39.

57. Ekstrand, J., Alvan, G., Boreus, L.O. et Norlin, A. Pharmacokinetics of fluoride in man after single and multiple oral doses. Eur. J. Clin. Pharmacol., 12: 311-317 (1977), cité à la référence 54.

58. Ekstrand, J., Odont, L. et Ehrnebo, M. The relationship between plasma fluoride, urinary excretion rate and urine fluoride concentration in man. J. Occup. Med., 25: 745-748 (1983), cité à la référence 54.

59. McIvor, M.E. Acute fluoride toxicity: pathophysiology and management. Drug Saf., 5: 79-85 (1990), cité à la référence 39.

60. Nedeljkovic, M., Matovic, V. et Maksimovic, M. Toxicokinetic studies of fluoride in rabbits. Dans : Nutrient availability: chemical and biological aspects. D.A. Southgate, I.T. Johnson et G.R. Fenwick (dir. de publ.). Publication n° 72, pp. 290-292 (1989), Royal Society of Chemistry. Cité à la référence 39.

61. Hodge, H.C. et Smith, F.A. Biological properties of inorganic fluorides. Dans : Fluorine chemistry. J.H. Simons (dir. de publ.). Academic Press, New York, NY. pp. 1-43 (1965), cité à la référence 39.

62. Hamilton, M. Water fluoridation: a risk assessment perspective. J. Environ. Health, 54: 27-32 (1992), cité à la référence 39.

63. Kaminsky, L.S., Mahoney, M.C., Leach, J., Melius, J. et Miller, M.J. Fluoride: benefits and risks of exposure. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 1: 261-281 (1990), cité à la référence 39.

64. Grandjean, P. et Thomsen, G. Reversibility of skeletal fluorosis. Br. J. Ind. Med., 40: 456-461 (1983), cité à la référence 39.

65. Grynpas, M.D. Fluoride effects on bone crystals. J. Bone Min. Res., 5: S169-S175 (1990), cité à la référence 39.

66. Caraccio, T.P., Greensher, J. et Mofenson, H.C. The toxicology of fluoride. Dans : Clinical management of poisoning and drug overdose. L. Haddad et J. Winchester (dir. de publ.). W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA (1983), cité à la référence 39.

67. Whitford, G.M. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. J. Dent. Res., 69: 539-549 (1990).

68. Hodge, H.C. et Smith, F.A. Minerals: fluorine and dental caries. Dans : Dietary chemicals vs. dental caries. Advances in Chemistry Series No. 94, American Chemical Society, Washington, DC (1970), cité à la référence 39.

69. Weatherell, J.A., Deutsch, D., Robinson, C. et Hallsworth, A.S. Assimilation of fluoride by enamel throughout the life of the tooth. Caries Res., 11 (Suppl. 1): 85-115 (1977), cité à la référence 11.

70. Schamschula, R.G., Sugar, E., Agus, H.M., Un, P.S.H. et Toth, K. The fluoride content of human tooth enamel in relation to environmental exposure to fluoride. Aust. Dent. J., 24(4): 243-247 (1982), cité à la référence 11.

71. Alhava, E.M., Olkkonen, H., Kauranen, P. et Kari, T. The effect of drinking water fluoridation on the fluoride content, strength and mineral density of human bone. Acta Orthop. Scand., 51: 413-420 (1980), cité à la référence 39.

72. Berndt, A.F. et Stearns, R.I. Dental fluoride chemistry. Charles C. Thomas, Springfield, IL (1979), cité à la référence 39.

73. U.S. National Academy of Sciences. Fluorides, biologic effects of atmospheric pollutants. Washington, DC (1971).

74. Van Rensburg, B.G. Metabolism of fluorides. Tydskr. Tandheelkd. Ver. S. Afr., 34: 163-166 (1979), cité à la référence 8.

75. Ekstrand, J., Hardell, L.I., et coll. Fluoride balance studies on infants in a 1ppm-water-fluoride area. Caries Res., 18(4): 87-92 (1984), cité à la référence 8.

76. Ekstrand, J., Spak, C.J., et coll. Distribution of fluoride to human breast milk following intake of high doses of fluoride. Caries Res., 18(1): 93-95 (1984), cité à la référence 39.

77. Spencer, H., Osis, D. et Lender, M. Studies of fluoride metabolism in man: a review and report of original data. Sci. Total Environ., 17: 1-12 (1981), cité à la référence 39.

78. Spencer, H., Lewin, I., Wistrowski, E. et Samachson, J. Fluoride metabolism in man. Am. J. Med., 49: 807-813 (1970), cité à la référence 39.

79. Augenstein, W.L., Spoerke, D.G., Kulig, K.W., Hall, A.H., Hall, P.K., Riggs, B.S., Saadi, M.E. et Rumack, B.H. Fluoride ingestion in children: a review of 87 cases. Pediatrics, 88: 907-912 (1991), cité à la référence 39.

80. Lim, J.K.J., Jensen, G.K. et King, O.H., Jr. Some toxicological aspects of stannous fluoride after ingestion as a clear, precipitate free solution compared to sodium fluoride. J. Dent. Res., 54: 615-625 (1975), cité à la référence 109.

81. Segreto, B.A., Yeary, R.A., Broks, R. et Harris, N.O. Toxicity study of stannous fluoride in Swiss strain mice. J. Dent. Res., 40: 623 (1960), cité à la référence 109.

82. Lim, J.K., Renaldo, G.J. et Chapman, P. LD50 of SnF_2, NaF and Na_2PO_3F in the mouse compared to the rat. Caries Res., 12: 177-179 (1978), cité à la référence 67.

83. Gruninger, S.E., Clayton, R., Chang, S.-B. et Siew, C. Acute oral toxicity of dentrifice fluorides in rats and mice. J. Dent. Res., 67: 334 (Abstr. No. 1769) (1988), cité à la référence 67.

84. DeLopez, O.H., Smith, F.A. et Hodge, H.C. Plasma fluoride concentrations in rats acutely poisoned with sodium fluoride. Toxicol. Appl. Pharmacol., 37: 75-83 (1976), cité à la référence 10.

85. Skare, J.A., Schrotel, K.R. et Nixon, G.A. Lack of DNA-strand breaks in rat testicular cells after *in vivo* treatment with sodium fluoride. Mutat. Res., 170: 85-92 (1986), cité à la référence 10.

86. Whitford, G.M., Finidori, C. et Birdsong-Whitford, N.L. Acute LD_{50} values of F given as NaF and/or MFP in the rat. Caries Res., 21: 166 (Abstr. No. 22) (1987), cité à la référence 67.

87. Shourie, K.L., Hein, J.W. et Hodge, H.C. Preliminary studies of the caries inhibiting potential and acute toxicity of sodium monofluorophosphate. J. Dent. Res., 29: 529-533 (1950), cité à la référence 67.

88. National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (CAS No. 7681-49-4) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (drinking water studies). NTP TR 393, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1990).

89. Maurer, J.K., Cheng, M.C., Boysen, B.G. et Anderson, R.L. Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. J. Natl. Cancer Inst., 82: 1118-1126 (1990), cité à la référence 39.

90. Maurer, J.K., Cheng, M.C., Boysen, B.G., Squire, R.A., Stranberg, J.D., Weisbrode, J.L. et Anderson, R.L. Confounded carcinogenicity study of sodium fluoride in CD-1 mice. Regul. Toxicol. Pharmacol., 18: 154-168 (1993), cité à la référence 39.

91. Gruber, H.E. et Baylink, D.J. The effects of fluoride on bone. Clin. Orthop., 267: 264-277 (1991), cité à la référence 39.

92. Hodge, H.C. et Smith, F.A. Fluoride. Dans : Disorders of mineral metabolism. Vol. 1. F. Bonner et J.W. Colburn (dir. de publ.). Academic Press, New York, NY. pp. 439-483 (1981), cité à la référence 8.

93. Sowers, M., Wallace, R.B. et Lemke, J.H. The relationship of bone mass and fracture history to fluoride and calcium intake: a study of three communities. Am. J. Clin. Nutr., 44: 889-898 (1986), cité à la référence 8.

94. Schlesinger, E.R., Overton, D.E., Chase, H.C. et Cantwell, K.T. Newburgh-Kingston caries-fluorine study. XIII. Pediatric findings after ten years. J. Am. Dent. Assoc., 52: 296-306 (1956).

95. McCauley, H.B. et McClure, F.J. Effect of fluoride in drinking water on the osseous development of the hand and wrist in children. Public Health Rep., 69: 671-682 (1954), cité à la référence 8.

96. Leone, L.C., Stevenson, C.A., Hilbish, T.F. et Sosman, M.C. A roentgenologic study of a human population exposed to high-fluoride domestic water. Am. J. Roentgenol., 74: 874-885 (1955), cité à la référence 39.

97. Stevenson, C.A. et Watson, A.R. Fluoride osteosclerosis. Am. J. Roentgenol., 78: 13-18 (1957), cité à la référence 8.

98. Krishnamachari, K.A.V.R. Fluorine. Trace Elem. Hum. Anim. Nutr., 1: 365-415 (1987), cité à la référence 39.

99. Royal College of Physicians of London. Fluoride, teeth and health. A report and summary on fluoride and its effects on teeth and health. Pitman Medical, London, UK. p. 85 (1976), cité à la référence 39.

100. Singh, A. et Jolly, S.S. Chronic toxic effects on the skeletal system. Dans : Fluorides and human health. Monographies, nº 59, Organisation mondiale de la santé, pp. 238-249 (1970).

101. Felsenfeld, A.J. et Roberts, M.A. A report of fluorosis in the United States secondary to drinking well water. J. Am. Med. Assoc., 265: 486-488 (1991).

102. Sauerbrunn, B.J.L., Ryan, C.M. et Shaw, J.F. Chronic fluoride intoxication with fluorotic radiculomyelopathy. Ann. Intern. Med., 63(6): 1074-1078 (1965).

103. Goldman, S.M., Sievers, M.L. et Templin, D.W. Radiculomyopathy in a southwestern Indian due to skeletal fluorosis. Ariz. Med., 28(9): 675-677 (1971).

104. Fisher, R.L., Medcalf, T.W. et Henderson, M.C. Endemic fluorosis with spinal cord compression: a case report and review. Arch. Intern. Med., 149(3): 697-700 (1989).

105. Fisher, J.R., Sievers, M.L., Takeshita, R.T. et Caldwell, H. Skeletal fluorosis from eating soil. Ariz. Med., 38(11): 833-835 (1981).

106. Bruns, B.R. et Tytle, T. Skeletal fluorosis. A report of two cases. Orthopedics, 11(7): 1083-1087 (1988).

107. Power, G.R.I. et Gay, J.D.L. Sodium fluoride in the treatment of osteoporosis. Clin. Invest. Med., 9: 41-43 (1986), cité à la référence 35.

108. Kleerekoper, M. et Balena, R. Fluorides and osteoporosis. Annu. Rev. Nutr., 11: 309-324 (1991), cité à la référence 39.

109. Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Some aromatic amines, anthroquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations. Monogr. du CIRC : Eval. Carcinog. Risks Chem. Hum., 27 (1982).

110. Keller, C. Fluorides in drinking water. Paper presented at the Workshop on Drinking Water Fluoride Influence on Hip Fracture and Bone Health, Bethesda, MD, 10 avril (1991), cité à la référence 175.

111. May, D.S. et Wilson, M.G. Hip fractures in relation to water fluoridation: an ecologic analysis. Paper presented at the Workshop on Drinking Water Fluoride Influence on Hip Fracture and Bone Health, Bethesda, MD, avril 10 (1991), cité à la référence 175.

112. Jacobsen, S.J., Goldberg, J., Cooper, C. et Lockwood, S.A. The association between water fluoridation and hip fracture among white women and men aged 65 years and older. A national ecologic study. Ann. Epidemiol., 2: 617-626 (1992), cité à la référence 39.

113. Jacobsen, S.J., O'Fallon, M. et Melton, L.J. Hip fracture incidence before and after fluoridation of the public water supply, Rochester, Minnesota. Am. J. Public Health, 83: 743-745 (1993), cité à la référence 39.

114. Danielson, C., Lyon, J.L., Egger, M. et Goodenough, G.K. Hip fracture and fluoridation in Utah's elderly population. J. Am. Med. Assoc., 268: 746-748 (1992), cité à la référence 175.

115. Suarez-Almazor, M., Flowerdew, G., Saunders, D., Soskoline, C.L. et Russel, A.S. The fluoridation of drinking water and hip fracture hospitalization rates in two Canadian communities. Am. J. Public Health, 83: 689-693 (1993).

116. Sowers, M., Clark, M.K., Jannausch, M.L. et Wallace, R.B. A prospective study of bone mineral content and fracture in communities with differential fluoride content. Am. J. Epidemiol., 133: 649-660 (1991), cité à la référence 39.

117. Cauley, J.A., Murphy, P.A., Riley, T. et Black, D. Public health bonus of water fluoridation: does fluoridation prevent osteoporosis and its related fractures. Am. J. Epidemiol., 134: 768 (1991), cité à la référence 175.

118. Inkovaara, J.A. Is fluoride treatment justified today? Calcif. Tissue Int., 49 (Suppl.): S68-S69 (1991), cité à la référence 39.

119. Mamelle, N., Dusan, R., Martin, J.L., Prost, A., Meunier, P.J., Guillame, M., Guacher, A. et Zeigler, G. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. Lancet (August 13): 361-365 (1988), cité à la référence 39.

120. Hedlund, L.R. et Gallagher, J.C. Increased incidence of hip fracture in osteoporotic women treated with sodium fluoride. J. Bone Min. Res., 4: 223-225 (1989), cité à la référence 39.

121. Riggs, B.L., Hodgson, S.F., O'Fallon, W.M., Chao, E.Y.S., Wahner, H.W., Muhs, J.M., Cedel, S.L. et Melton, L.J. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N. Engl. J. Med., 322: 802-809 (1990), cité à la référence 39.

122. Messer, H.H., Armstrong, W.D. et Singer, L. Influence of fluoride intake on reproduction in mice. J. Nutr., 103: 1319-1326 (1973), cité à la référence 39.

123. Tao, S. et Suttie, J.W. Evidence for lack of an effect of dietary fluoride level on reproduction in mice. J. Nutr., 106: 1115-1122 (1976), cité à la référence 39.

124. Pillai, K.S., Mathai, A.T. et Deshmuhk, P.B. Effect of fluoride on reproduction in mice. Fluoride, 22: 165-168 (1989), cité à la référence 39.

125. Chinoy, N.J., Sequeira, E. et Narayanam, M.V. Effect of vitamin C and calcium on the reversibility of fluoride-induced alterations in spermatozoa of rabbits. Fluoride, 24: 29-39 (1991), cité à la référence 39.

126. Chinoy, N.J. et Sequeira, E. Reversible fluoride induced fertility impairment in male mice. Fluoride, 25(2): 71-76 (1992).

127. Aulerich, R.J., Napolitano, A.C., Bursian, S.J., Olson, B.A. et Hochstein, J.R. Chronic toxicity of dietary fluoride. J. Anim. Sci., 65: 1759-1767 (1987), cité à la référence 39.

128. Susheela, S.K. et Kumar, A. A study of the effect of high concentrations of fluoride on the reproductive organs of male rabbits, using light and scanning electron microscopy. J. Reprod. Fertil., 92: 353-360 (1991), cité à la référence 39.

129. Chinoy, N.J. et Sequeira, E. Effects of fluoride on the histo-architecture of the reproductive organs of the male mouse. Reprod. Toxicol., 3: 261-267 (1989), cité à la référence 39.

130. Chinoy, N.J. et Sequeira, E. Fluoride induced biochemical changes in reproductive organs of male mice. Fluoride, 22: 79-85 (1989), cité à la référence 39.

131. Kour, K. et Singh, J. Histological finding of mice testes following fluoride ingestion. Fluoride, 13: 160-162 (1980), cité à la référence 39.

132. Aschengrau, A., Zierler, S. et Cohen, A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. Arch. Environ. Health, 44: 283-290 (1989), cité à la référence 39.

133. Zierler, S., Theodore, M., Cohen, A. et Rothman, K.J. Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. Int. J. Epidemiol., 17: 589-594 (1988), cité à la référence 39.

134. Aschengrau, A., Zierler, S. et Cohen, A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. Arch. Environ. Health, 48: 105-113 (1993), cité à la référence 39.

135. Freni, S.C. Exposure to high fluoride concentrations in drinking water is associated with decreased birth rates. J. Toxicol. Environ. Health, 42: 109-121 (1994).

136. Glenn, F.B., Glenn, W.D. et Duncan, R.C. Fluoride tablet supplementation during pregnancy for caries immunity: a study of the offspring produced. Am. J. Obstet. Gynecol., 143: 560-564 (1982), cité à la référence 39.

137. Moriya, M., Ohta, T., Watanabe, K., Miyazawa, T., Kato, K. et Shirasu, Y. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat. Res., 116: 185-216 (1983), cité à la référence 39.

138. Tong, C.C., McQueen, C.A., Ved Brat, S. et Williams, G.M. The lack of genotoxicity of sodium fluoride in a battery of cellular tests. Cell Biol. Toxicol., 4: 173-186 (1988), cité à la référence 39.

139 Li, Y., Dunipace, A.J. et Stookey, G.K. Absence of mutagenic or antimutagenic activities of fluoride in Ames *Salmonella* assays. Mutat. Res., 190: 229-236 (1987), cité à la référence 39.

140. Gocke, E., King, M.-T., Echardt, K. et Wild, D. Mutagenicity of cosmetic ingredients licensed by the European Communities. Mutat. Res., 90: 91-109 (1981), cité à la référence 39.

141. Martin, G.R., Brown, K.S., Matheson, D.W., Lebowitz, H.L., Singer, L. et Ophaug, R. Lack of cytogenetic effects in mice or mutations in *Salmonella* receiving sodium fluoride. Mutat. Res., 66(2): 159-167 (1979), cité à la référence 39.

142. Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 75-7, 007681-49-4, sodium fluoride. Report prepared for the U.S. Food and Drug Administration (Contract 223-74-2104) by Litton Bionetics, Inc., Kensington, MD (1975), cité à la référence 8.

143. Tsutsui, T., Suzuki, N. et Ohnori, M. Sodium fluoride-induced morphological and neuplastic transformation, chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells. Cancer Res., 44: 938-941 (1984), cité à la référence 39.

144. Jones, C.A., Callahan, M.F. et Huberman, E. Sodium fluoride promotes morphological transformation of Syrian hamster embryo cells. Carcinogenesis, 9: 2279-2284 (1988), cité à la référence 39.

145. Jones, C.A., Huberman, E., Callahan, M.F., Tu, A., Halloween, W., Pallota, S., Sivak, A. Lubet, R.A., Avery, M.D., Kouri, R.E., Spalding, J. et Tennant, R.W. An inter-laboratory evaluation of the Syrian hamster embryo cell transformation assay using fourteen coded chemicals. Toxicol. In Vitro, 2: 103-116 (1988), cité à la référence 39.

146. Lasne, C., Lu, Y.-P. et Chouroulinkov, I. Transforming activities of sodium fluoride in cultured Syrian hamster embryo and BALB/3T3 cells. Cell Biol. Toxicol., 4: 311-324 (1988), cité à la référence 39.

147. Cole, J., Muriel, W.J. et Bridges, B.A. The mutagenicity of sodium fluoride to L5178Y [wild-type and TK+/- (3.7.2C)] mouse lymphoma cells. Mutagenesis, 1: 157-167 (1986), cité à la référence 39.

148. Caspary, W.J., Myhr, B., Bowers, L., McGregor, D., Riach, C. et Brown, A. Mutagenic activity of fluorides in mouse lymphoma cells. Mutat. Res., 187: 165-180 (1987), cité à la référence 39.

149. Caspary, W.J., Langenbach, R., Penman, B.W., Crespi, C., Myhr, B. et Mitchell, A.D. The mutagenic activity of selected compounds at the TK locus: rodent vs. human cells. Mutat. Res., 196: 61-81 (1988), cité à la référence 39.

150. Crespi, C.L., Seixas, G.M., Turner, T. et Penman, B.W. Sodium fluoride is a less efficient human cell mutagen at low concentrations. Environ. Mol. Mutagen., 15: 71-77 (1990), cité à la référence 39.

151. Moore, M.M., Clive, D., Hozier, J.C., Howard, B.E., Batsun, A.G., Turner, N.N. et Sawyer, J. Analysis of trifluorothymidine resistant (TFT^r) mutants of L5178Y/TK$^+$ mouse lymphoma cells. Mutat. Res., 151: 161-174 (1985), cité à la référence 39.

152. Tsutsui, T., Suzuki, N., Ohmori, M. et Maizumi, H. Cytotoxicity, chromosome aberrations and unscheduled DNA synthesis in cultured human diploid fibroblasts induced by sodium fluoride. Mutat. Res., 139: 193-198 (1984), cité à la référence 39.

153. Tsutsui, T., Koichi, I. et Maizumi, H. Induction of unscheduled DNA synthesis in cultured human oral keratinocytes by sodium fluoride. Mutat. Res., 140: 43-48 (1984), cité à la référence 39.

154. Skare, J.A., Wong, T., Evans, L.B. et Cody, D.B. DNA-repair studies with sodium fluoride: comparative evaluation using density gradient ultracentrifugation and autoradiography. Mutat. Res., 172: 77-87 (1986), cité à la référence 39.

155. Tong, C., McQueen, C.A., VedBrat, S. et Williams, G.M. The lack of genotoxicity of sodium fluoride in an *in vitro* test battery. Environ. Mutagen., 8 (Suppl. 6): 86 (abstr.) (1986), cité à la référence 39.

156. Scott, D. Cytogenetic effects of sodium fluoride in cultured human fibroblasts. Mutagenesis, 1: 69 (abstr.) (1986), cité à la référence 39.

157. Scott, D. et Roberts, S.A. Extrapolation from *in vitro* tests to human risk: experience with sodium fluoride clastogenicity. Mutat. Res., 189: 47-58 (1987), cité à la référence 39.

158. Aardema, M.J., Gibson, D.P. et LeBœuf, R.A. Sodium fluoride induced chromosome aberrations in different stages of the cell cycle: a proposed mechanism. Mutat. Res., 223: 191-203 (1989), cité à la référence 39.

159. Kishi, K. et Tonomura, A. Cytogenic effects of sodium fluoride. Mutat. Res., 130: 367 (abstr.) (1984), cité à la référence 39.

160. Thomson, E.J., Kilanowski, F.M. et Perry, P.E. The effect of fluoride on chromosome aberration and sister chromatid exchange frequencies in cultured human lymphocytes. Mutat. Res., 144: 89-92 (1985), cité à la référence 39.

161. Li, Y., Heerema, N.A., Dunipace, A.J. et Stokey, G.K. Genotoxic effects of fluoride evaluated by sister-chromatid exchange. Mutat. Res., 192: 191-201 (1987), cité à la référence 39.

162. Li, J., Suzuki, Y., Hayashi, K. et Shimizu, H. The genotoxic effect of sodium fluoride. Mutat. Res., 252: 95 (abstr.) (1991), cité à la référence 39.

163. Dominok, B. et Miller, G.W. Effects of fluoride on *Drosophila melanogaster* in relation to survival and mutagenicity. Fluoride, 23: 83-91 (1990), cité à la référence 39.

164. Mitchell, B. et Gerdes, R.A. Mutagenic effects of sodium and stannous fluoride on *Drosophila melanogaster*. Fluoride, 6: 113-117 (1973), cité à la référence 39.

165. Kram, D., Schneider, E.I., Singer, L. et Martin, G.R. The effects of high and low fluoride diets on the frequencies of sister chromatid exchanges. Mutat. Res., 57: 51-55 (1978), cité à la référence 39.

166. Li, Y., Zhang, W., Noblitt, T.W., Dunipace, A.J. et Stookey, G.K. Genotoxic evaluation of chronic fluoride exposure: sister-chromatid exchange study. Mutat. Res., 227: 159-165 (1989), cité à la référence 39.

167. Zeiger, E., Shelby, M.D. et Witt, K.L. Genetic toxicity of fluoride. Environ. Mol. Mutagen., 21: 309-318 (1993), cité à la référence 39.

168. Li, Y., Dunipace, A.J. et Stookey, G.K. Lack of genotoxic effects of fluoride in the mouse bone-marrow micronucleus test. J. Dent. Res., 66: 1687-1690 (1987), cité à la référence 39.

169. Dunipace, A.J., Zhang, W., Noblitt, T.W., Li, Y. et Stookey, G.K. Genotoxic evaluation of chronic fluoride exposure: micronucleus and sperm morphology studies. J. Dent. Res., 68: 1525-1528 (1989), cité à la référence 39.

170. Albanese, R. Sodium fluoride and chromosome damage (*in vitro* human lymphocytes and *in vivo* micronucleus assays). Mutagenesis, 2: 497-499 (1987), cité à la référence 39.

171. Li, Y., Dunipace, A.J. et Stookey, G.K. Effects of fluoride on the mouse sperm morphology test. J. Dent. Res., 66: 1509-1511 (1987), cité à la référence 39.

172. Pati, P.C. et Bhunya, S.P. Genotoxic effect of an environmental pollutant, sodium fluoride in mammalian *in vivo* test system. Caryologia, 40: 79-87 (1987), cité à la référence 39.

173. Ma, J., Cheng, L., Bai, W. et Wu, H. The effects of sodium fluoride on SCEs of mice and on micronucleus of the bone marrow of pregnant mice and fetal liver. Yichuan/Hereditas, 8: 39-41 (1986), cité à la référence 39.

174. Hayashi, M., Kishi, M. et Ishidate, M. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. Food Chem. Toxicol., 26: 487-500 (1988), cité à la référence 39.

175. U.S. National Research Council. Health effects of ingested fluoride. Report of the Subcommittee on Health Effects of Ingested Fluoride. National Academy Press, Washington, DC (1993).

176. Freni, S.C. et Gaylor, D.W. International trends in the incidence of bone cancer are not related to drinking water fluoridation. Cancer, 70: 611-618 (1992), cité à la référence 39.

177. Hoover, R.N., De Vesa, S.S., Cantor, K.P., Lubin, J.H. et Fraumeni, J.F., Jr. Fluoridation of drinking water and subsequent cancer incidence and mortality. Appendix E in: Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs. Review of fluoride benefits and risks. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, février (1991), cité à la référence 39.

178. Hoover, R.N., De Vesa, S.S., Cantor, K.P. et Fraumeni, J.F., Jr. Time trends for bone and joint cancers and osteosarcomas in the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute. Appendix F in: Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs. Review of fluoride benefits and risks. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, février (1991), cité à la référence 39.

179. Knox, E.G. Fluoridation of water and cancer: a review of the epidemiological evidence. Report of the British Working Party. Her Majesty's Stationery Office, London, UK (1985).

180. U.S. National Research Council. Drinking water and health. Report of the Safe Drinking Water Committee. National Academy Press, Washington, DC. pp. 381-389 (1977), cité à la référence 8.

181. Burt, B.A. The changing patterns of systemic fluoride intake. J. Dent. Res., 71 (numéro spécial) : 1228-1237 (1992).

182. Fejerskov, O., Manji, F. et Baelum, V. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. J. Dent. Res., 69 (numéro spécial) : 692-700 (1990).

183. Cutress, T.W. et Suckling, G.W. Differential diagnosis of dental fluorosis. J. Dent. Res., 69 (numéro spécial) : 714-721 (1990).

184. Smith, G.E. Fluoride and fluoridation. Soc. Sci. Med., 26(4): 451-462 (1988).

185. Clark, D.C. Trends in prevalence of dental fluorosis in North America. Commun. Dent. Oral Epidemiol., 22(3): 148-152 (1994).

186. Limeback, H. Enamel formation and the effects of fluoride. Commun. Dent. Oral Epidemiol., 22(3): 144-147 (1994).

187. Evans, R.W. et Stamm, J.W. An epidemiologic estimate of the critical period during which maxillary central incisors are most susceptible to fluorosis. J. Public Health Dent., 51(4): 251-259 (1991).

188. Advisory Review Panel. Recommendations regarding fluoride intake. Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Rapport préparé pour le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, contrat de recherche nº 3726 (1993).

189. Dean, H.T., Arnold, F.A., Jr. et Elvove, E. Domestic water supplies and dental caries. V. Additional studies of the relation of fluoride domestic waters to caries experience of 4,425 white children, aged 12-14 years, of 13 cities and 4 states. Public Health Rep., 57: 1155-1179 (1942).

190. Dean, H.T., Jay, P., Arnold, F.A., Jr. et Elvove, E. Domestic water and dental caries. II. A study of 2,832 white children aged 12-14 years of 8 suburban Chicago communities. Including *Lactobacillus acidophilus* studies of 1,761 children. Public Health Rep., 56: 761-792 (1941).

191. Clark, D.C. Working group report on the ingestion of inorganic fluoride and its effect on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Dans : Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Rapport préparé pour le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, contrat de recherche nº 3726 (1993).

192. Ismail, A.I. Dental caries, fluorosis, and fluorides. Dans : Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Rapport préparé pour le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, contrat de recherche nº 3726 (1993).

193. Eklund, S.A. et Striffler, D.F. Anticaries effect of various concentrations of fluoride in drinking water: Evaluation of empirical evidence. Public Health Rep., 95: 486-490 (1980).

194. McClure, F.J. Ingestion of fluoride and dental caries. Quantitative relations based on food and water requirements of children one to twelve years old. Am. J. Dis. Child., 66: 362-369 (1943).

195. Thylstrup, A. Clinical evidence of the role of pre-eruptive fluoride in caries prevention. J. Dent. Res., 69 (numéro spécial) : 742-750 (1990).

196. Beltran, E.D. et Burt, B.A. The pre- and posteruptive effects of fluoride in the caries decline. J. Public Health Dent., 48(4): 233-240 (1988).

197. Groeneveld, A., Van Eck, A.A.M.J. et Backer Dirks, O. Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? J. Dent. Res., 69 (numéro spécial) : 751-755 (1990).

198. Grembowski, D., Fiset, L. et Spadafora, A. How fluoridation affects adult dental caries. Systemic and topical effects are explored. J. Am. Dent. Assoc., 123: 49-54 (1992).

199. Hunt, R.J., Eldridge, J.B. et Beck, J.D. Effect of residence in a fluoridated community on the incidence of coronal and root caries in an older population. J. Public Health Dent., 49: 138-141 (1989).

200. Riordan, P.J. Perceptions of dental fluorosis. J. Dent. Res., 72(9): 1268-1274 (1993).

201. Riordan, P.J. Specialist clinicians' perceptions of dental fluorosis. J. Dent. Child., 60(4-5): 315-320 (1993).

202. Clark, D.C. Evaluation of aesthetics for the different classifications of the tooth surface index of fluorosis. Commun. Dent. Oral Epidemiol., 23: 80-83 (1995).

203. Santé Canada. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. 6e édition. Préparé par le sous-comité fédéral-provincial sur l'eau potable du Comité consultatif fédéral-provincial de l'hygiéne du milieu et du travail. Groupe Communication Canada — Publications, Ottawa (1996).

204. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada, 1978. Pièces à l'appui. Approvisionnements et Services Canada, Ottawa (1980).